

Aus der Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
des Universitätsklinikums Charité
Campus Berlin Buch, Robert-Rössle-Klinik
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter M. Schlag)

Beurteilung der Wirksamkeit einer
präoperativen hyperthermen Radio-Chemotherapie
beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Habilitationsschrift
zur Erlangung der *venia legendi* für das Fach
Chirurgie

dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Dr. med. Beate Rau

1999

Präsident: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Meyer
Dekan: Prof. Dr. med. h.c. R. Felix

Diese Arbeit widme ich meinen
Eltern in Dankbarkeit für all Ihre
kleinen und großen Opfer

Es wird sich zeigen, daß es gar schwierig ist, zu erkennen, welche Eigenschaften jedes Ding in Wirklichkeit hat.

Demokrit, 8 Jh. v. Chr.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel I	Einleitung und Problemstellung	11
	Behandlung und Prognose des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms	13
	Die Hyperthermie im multimodalen Therapiekonzept	16
	Problemstellung	18
	Methodologie der präoperativen hyperthermen Radio-Chemotherapie	20
	Behandlungsprotokoll	21
	Statistik	26
Kapitel II	A Pilot Study of a New Therapeutic Approach in the Treatment of Locally Advanced Stages of Rectal Cancer: Neoadjuvant Radiation, Chemotherapy and Regional Hyperthermia	27
	<i>European Journal of Cancer (1995) 31A:1356–1360</i>	
	H. Riess, J. Löffel, P. Wust, <u>B. Rau</u> , M. Gremmler, A. Speidel, P. M. Schlag	
Kapitel III	Preoperative Hyperthermia Combined with Radio-Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer	35
	<i>Annals of Surgery (1998) 227:380–389</i>	
	<u>B. Rau</u> , P. Wust, P. Hohenberger, J. Löffel, M. Hünerbein, C. Below, J. Gellermann, A. Speidel, T. Vogl, H. Riess, R. Felix, P. M. Schlag	
Kapitel IV	Preoperative Radio-Chemotherapy in Locally Advanced or Recurrent Rectal Cancer: Regional Radiofrequency Hyperthermia Correlates with Clinical Parameters	47
	<i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (1999) submitted</i>	
	<u>B. Rau</u> , P. Wust, W. Tilly, J. Gellermann, C. Harder, H. Riess, V. Budach, R. Felix, P. M. Schlag	

Kapitel V	Rationale for Using Invasive Thermometry for Regional Hyperthermia of Pelvic Tumors	81
	<i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (1998) 41: 1129 – 1137</i>	
	P. Wust, J. Gellermann, C. Harder, W. Tilly, <u>B. Rau</u> , S. Dinges, P. M. Schlag, V. Budach, R. Felix	
Kapitel VI	Magnetresonanztomographie und Endosonographie beim präoperativen Staging fortgeschrittener Rektumkarzinome nach Hyperthermoradiochemotherapie	93
	<i>Fortschr. Röntgenstr. (1997) 166:199–205</i>	
	R.-J. Schröder, W. Pegios, M. Hünerbein, T. J. Vogl, N. Hidajat, J. Gellermann, P. Wust, <u>B. Rau</u> , P. M. Schlag, R. Felix	
Kapitel VII	Accuracy of Endorectal Ultrasound after Preoperative Radio-Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer	103
	<i>Surgical Endoscopy (1999) in press</i>	
	<u>B. Rau</u> , M. Hünerbein, C. Barth, P. Wust, W. Haensch, H. Riess, R. Felix, P. M. Schlag	
Kapitel VIII	Preoperative Treatment of Rectal Cancer with Radiation, Chemotherapy and Hyperthermia: Analysis of Treatment Efficacy and Heat-Shock Response	111
	<i>Radiation Research (1999) 151:479–488</i>	
	<u>B. Rau</u> , M. Gaestel, P. Wust, J. Stahl, U. Mansmann, P. M. Schlag, R. Benndorf	
Kapitel IX	Hyperthermia for Treatment of Rectal Cancer: Evaluation for Induction of Multidrug Resistance Gene (<i>mdr1</i>) Expression	123
	<i>International Journal of Cancer (1999) 80:5–12</i>	
	U. Stein, <u>B. Rau</u> , P. Wust, W. Walther, P. M. Schlag	
Kapitel X	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	133

Kapitel XI	Zusammenfassende Diskussion	141
	Behandlungskonzeption	143
	Analyse des therapeutischen Effektes	145
	Thermometrie	146
	Molekularbiologische Veränderungen	148
Kapitel XII	Zusammenfassung und Wertung	151
Kapitel XIII	Anhang	157
	Literatur	159
	Danksagung	179
	Erläuterung über den eigenständigen wissenschaftlichen Beitrag zu den angegebenen Publikationen	181

Kapitel I

Einleitung und Problemstellung

Behandlung und Prognose des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten bösartigen Tumoren der westlichen Welt und ist die zweithäufigste Todesursache maligner Erkrankungen in Deutschland. Ungefähr 20 % dieser Tumoren entstehen im Rektum. Nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes von 1996 sterben in Deutschland jährlich etwa 9000 Patienten an einem Rektumkarzinom. Derzeit befinden sich die meisten Patienten (über 70 %) bei Diagnosestellung in den UICC-Stadien II (T3-4, N0, M0) oder III (T1-4, Npos, M0) [55].

Die erfolgreiche Behandlung von Patienten mit einem Rektumkarzinom hat die chirurgisch komplette Resektion (R0-Resektion) zur Voraussetzung. Aufgrund des hohen Prozentsatzes lokal fortgeschrittener Karzinome gelingt diese jedoch lediglich in 62–84 % der Fälle [1,47,93]. Mit zunehmender Infiltrationstiefe über die Muskularis propria hinaus (mindestens T3-Kategorie) nimmt die Rate an R0-Resektionen weiter ab. Bei Tumoren, die bereits andere Strukturen bzw. Organe (T4-Kategorie) infiltriert haben, wird nur noch knapp in 10 % eine R0-Resektion erreicht [132]. Die eingeschränkte Rate an R0-Resektionen bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen hängt von verschiedenen Bedingungen ab. Unter anderem wird die Präparation im kleinen Becken durch die räumliche Enge insbesondere bei ausgedehnten Tumoren erschwert. Die Manipulationen am Tumor durch Druck und Zug sind daher nur selten vermeidbar und können sogar zu Einrissen am Tumor führen und damit eine intraoperative Tumorzellverschleppung begünstigen.

Diese Bedingungen und die technischen Fähigkeiten des Operators beeinflussen die Rate lokaler Rezidive. Ausgezeichnete Ergebnisse werden mit der kompletten Entfernung des mesorektalen Fettgewebes für alle Tumorstadien von einzelnen Autoren beschrieben [34,53]. Häufig wird jedoch die Rate an Lokalrezidiven bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zwischen 21% und 58% in der Literatur angegeben [1,27,33,122,124].

Mit dem Ziel beim Rektumkarzinom die Rate an Lokalrezidiven zu senken und die tumorfreie Überlebenszeit zu verlängern, wurden neben einer Standardisierung des operativen Vorgehens zusätzliche therapeutische Modalitäten eingesetzt. Beim Rektumkarzinom hat sich die Radiotherapie bzw. die Kombination mit einer Chemotherapie auf 5-Fluorouracil (5-FU) Basis als effektiv herausgestellt. Diese Zusatztherapie wurde entweder vor oder nach einer Tumoresektion v.a. bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4, N positiv) in entsprechenden Studien überprüft. In der postoperativen Behandlung konnte die

alleinige Radiotherapie zwar die lokale Kontrolle verbessern, die Überlebenszeit jedoch nicht wesentlich verlängern [40,43]. Erst die Kombination einer Chemotherapie mit einer Radiotherapie konnte sowohl die Rate lokaler Rezidive senken als auch die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant erhöhen [43,75]. Trotz verbesserter Ergebnisse durch eine postoperative Radio-Chemotherapie gegenüber einer alleinigen chirurgischen Behandlung mußte dennoch mit einer lokalen Rezidivrate von bis zu 35 % im UICC Stadium II und III gerechnet werden [4,43,148].

Da trotz einer postoperativen Therapie ebenfalls relativ ungünstige Ergebnisse bei R0-resezierten Patienten erzielt wurden, lag es nahe, präoperative Therapieansätze zu evaluieren. Im Rahmen einer randomisierten Studie demonstrierten *Pahlman* und Mitarbeiter erstmals, daß eine präoperative Radiotherapie einer postoperativen Radiotherapie überlegen ist. Sie konnten beim Vergleich einer präoperativ mit einer postoperativ bestrahlten Patientengruppe eine signifikant geringere Rate an Lokalrezidiven in der präoperativ bestrahlten Gruppe nachweisen (12 % vs. 21 %; $p < 0.02$) [118]. Auch ein Überlebensvorteil konnte schon durch eine alleinige präoperative Radiotherapie ohne integrierte Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung ermittelt werden (48 % vs. 58 %; $p < 0.01$) [144]. Hieraus wurde geschlossen, daß die Vermeidung eines Lokalrezidivs einen günstigen Einfluß auf die Gesamtüberlebensrate besitzt.

In Kenntnis, daß im Rahmen der Adjuvansstudien beim Rektumkarzinom die Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie die tumorfreie Überlebensrate signifikant steigern konnte [40,43], legte es nahe, eine Kombinationsbehandlung auch präoperativ zu prüfen. In verschiedenen Phase-II-Studien mit kombinierter präoperativer Radio-Chemotherapie konnten nicht nur niedrige Raten an lokalen Rezidiven, sondern auch eine hohe Rate an Tumorremission beobachtet werden. Die deutliche Tumorverkleinerung führte in zahlreichen Fällen zu sphinktererhaltenden operativen Eingriffen [141]. Darüber hinaus konnte die Resektionsrate der primär als nicht resektabel eingeschätzten Rektumkarzinome nach kombinierter Radio-Chemotherapie angehoben werden [42,65,99,100]. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse hat sich eine präoperative Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung (5 x 2 Gy pro Woche) mit 45–50 Gy Gesamtdosis in Kombination mit einer 5-Fluorouracil Chemotherapie etabliert. Ein solches Therapiekonzept wird als Standardtherapie von den onkologischen Arbeitsgemeinschaften der deutschen Krebsgesellschaft für das T4-Rektumkarzinom und das Rektumkarzinomrezidiv empfohlen [16].

Die günstigen Ergebnisse, die mit einer präoperativen Radio-Chemotherapie erzielt wurden, haben wahrscheinlich unterschiedliche Ursachen. Der frühzeitige Einsatz der Chemotherapie schon bald nach Diagnosestellung kann effektiv gegen Mikrometastasen wirksam werden. Darüber hinaus scheinen Patienten leichter für eine präoperative Therapie mit dem Ziel der Tumorverkleinerung als für die postoperative Rezidivprophylaxe motivierbar zu sein [83]. Strahlenfolgen am Dünndarm können durch bestimmte Lagerungstechniken in Verbindung mit der geplanten konformalen Mehrfeldertechnik verringert werden [11,61,85,97]. Insbesondere die Bauchlagerung auf einer Lochplatte mit Ventralverlagerung des Dünndarms ermöglicht eine weitgehende Entfernung des Dünndarms aus dem Strahlenfeld, der in der Regel nicht – wie postoperativ – im kleinen Becken fixiert ist.

In der Hoffnung durch eine präoperative Therapie das Rektumkarzinom deutlich zu verkleinern, kann die Tumorresektion im kleinen Becken technisch erleichtert werden. Das Risiko intraoperativer Tumorzellverschleppung im Operationsgebiet ist bei angestrebter kompletter Remission geringer einzuschätzen. Möglicherweise kann durch Akzeptanz verringerter Sicherheitsabstände nach präoperativer Therapie auch die Rate an sphinktererhaltenden Eingriffen erhöht werden [87,102,103]. Somit wird prinzipiell von einem präoperativen Therapieansatz erwartet, daß er die Effizienz des erwünschten Therapieerfolges steigert, die Nebenwirkungsrate senkt und die Anzahl der R0-Resektionen anhebt. Diese Hypothese wird unter anderem dadurch untermauert, daß radiobiologisch davon ausgegangen wird, daß die ungestörte Oxygenierung des Tumors zum präoperativen Zeitpunkt für die Radiosensibilität des Tumors bedeutsam ist [50,147,161].

Mit dem Ziel beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom die Resektions-, Rezidiv- und Überlebensraten weiter zu verbessern, wurden zusätzliche Therapieoptionen kombiniert. Zahlreiche Kombinationen und Applikationsweisen von Chemotherapeutika [12,13,97-99,141] sowie der Einsatz der intraoperativen Bestrahlung [28,49,170,171] wurden in Kombination mit einer perkutanen Radiotherapie überprüft. Ohne die Resektions- bzw. die Rezidivrate wesentlich zu beeinflussen, wurde eine nicht unbeträchtliche Rate an schwerwiegenden therapie-induzierten Komplikationen beobachtet. Eine weitere Erhöhung der Strahlendosis über 50 Gy hinaus bzw. eine Intensivierung der Chemotherapie wird daher durch die akute Toxizität bzw. die zu befürchtende perioperative Morbidität begrenzt. Wünschenswert wäre eine lokal stärker wirksame Tumorthherapie, die jedoch die therapieinduzierte Nebenwirkungsrate nicht weiter erhöht. Die Hyperthermie als zusätzliche Therapieoption ist hierbei ein vielversprechender Ansatz. Günstige Ergebnisse wurden bereits bei oberflächigen Tumoren mit einer Hyperthermiebehandlung in Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie erreicht.

Die Hyperthermie im multimodalen Therapiekonzept

In zahlreichen Studien ist die regionale Hyperthermie als Behandlungskonzept bei verschiedenen Tumoren eingesetzt worden [22,30,38,54,123,132,136]. Hyperthermie in Kombination mit einer Strahlen- oder Chemotherapie erzielte bei unterschiedlichen Oberflächentumoren Ansprechraten bis zu 80 % [64,77,90,133]. Dabei ergab sich keine deutliche Zunahme der radiogenen oder chemotherapie-induzierten Toxizität durch die Hyperthermie.

In randomisierten Studien konnte bei Patienten mit Mammakarzinomrezidiv, regionalen Melanommetastasen oder Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich, die zur Strahlentherapie zusätzlich mit Hyperthermie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die lediglich bestrahlt wurden, eine signifikant höhere Ansprechrates erreicht werden [20,116,121,158,163]. Die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren war unter der kombinierten Hyperthermie und Radiotherapie sowohl beim malignen Melanom als auch bei den Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals Bereich günstiger [116].

Die genannten Studien wurden durchgeführt, nachdem präklinische Untersuchungen zeigten, daß eine kontrollierte Temperaturerhöhung im Bereich des Tumors auf 40–44 °C geeignet ist, die Wirkung einer Radiotherapie und/oder Chemotherapie zu steigern [24,111,126,127,151,169]. Untersuchungen an Zellkulturen demonstrierten, daß insbesondere die gleichzeitige Bestrahlung und Hyperthermie zu einer vierfachen Steigerung der Bestrahlungseffektivität (sog. TER-Wert: Thermal Enhancement Ratio) führt [24,48,115,127,151]. Während die Radiotherapie über eine Radikalbildung primär die DNA verändert, bewirkt die Hyperthermie zunächst eine Denaturierung von Zellproteinen, die ihrerseits Folgeprozesse in der Zelle auslösen [26]. Unter anderem werden dadurch die Enzymsysteme für Reparaturen an der DNS und deren Angriffspunkte an der DNS-Matrix beeinflusst [25,94,95,128]. Solche Prozesse werden bei Temperaturen zwischen 40 °C und 42 °C beobachtet und finden gerade in der strahlenresistenten S-Phase statt [21,23,32,36]. Aber auch niedrigere Temperaturen (38,5–41,5 °C), wie sie in der klinischen Anwendung oft nur erreicht werden, können auch die Tumoroxygenierung und damit die Radiosensitivität von Tumoren steigern [62]. Wird die Strahlentherapie und die Hyperthermie nicht zeitgleich durchgeführt, muß mit einer Reduktion der TER gerechnet werden [114]. Eine um vier Stunden versetzte Applikation erhöht die Wirksamkeit der Radiotherapie nur noch um einem TER-Wert von ca. 1,5 [115]. Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung ist, daß die

zellulären Repairmechanismen, welche durch die Strahlentherapie in Gang gesetzt werden, bereits bis zum Einsatz der Hyperthermie abgeschlossen sind [21]. Zusätzlich kommt die durch Hitze induzierte Veränderung des Mikromilieus, die die Effektivitätssteigerung der Strahlentherapie möglicherweise mitbedingt, nur bei gleichzeitiger Applikation zum Tragen [143].

Die Kombination von Hyperthermie und Radio- oder Chemotherapie kann somit prinzipiell zur Effektivitätssteigerung einer onkologischen Behandlung führen. Allerdings können durch Hyperthermie auch Resistenzphänomene in Gang gesetzt werden. Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Zusammenhang zwischen wiederholtem Hitzeschock, Hitze-Schock-Protein-Synthese und Thermotoleranzentwicklung bestehen kann [76,80]. Die Beständigkeit einer Thermotoleranz korreliert mit der Stabilität der Hitze-Schock-Proteine [76,80] und verringert sich zunehmend, je länger der Hitzeschock zurück liegt [81]. Hierbei ist das Zeitintervall zwischen maximaler und nicht meßbarer Thermotoleranz einer Zelle von der Temperaturhöhe, der Dauer des Hitzeschocks und der Umgebung der hitzeexponierten Zelle abhängig [10,104,130]. Speziell die Expression des *mdr1*-Gens (Arzneiviel­fachresistenz, Multidrug Resistenz, MDR) kann durch Hitze *in vitro* induziert werden [14,15,72,101,154]. Somit können Tumorzellen gegen Hitze resistent werden und sich auch zytotoxischen Effekten widersetzen. Ob ein Zusammenhang zwischen wiederholtem Hitzeschock durch Radiowellenhyperthermie in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie und der Induktion von Hitze-Schock-Proteinen existiert bzw. die Expression des *mdr1*-Gens beeinflußt, ist bislang noch nicht geklärt.

Die physikalischen und biologischen Untersuchungsergebnisse in Verbindung mit den bereits vorliegenden präklinischen und klinischen Daten legten es nahe, die Hyperthermie zusammen mit einer Radio-Chemotherapie auch bei tiefgelegenen Tumoren – etwa beim Rektumkarzinom – einzusetzen. Diese Kombinationstherapie wurde beim primären Rektumkarzinom zwar schon durchgeführt, die Hyperthermie wurde dabei allerdings mit endoluminalen Applikatoren erzeugt, die nur wenige Millimeter tief reichende Temperaturerhöhung im Tumor erzielen können [6,105,145,180]. Trotz dieser eingeschränkten technischen Bedingungen hatte die begrenzte Temperaturerhöhung im Tumor einen günstigen Einfluß auf dessen therapeutisches Ansprechen [6]. Um die Temperaturverteilung im Tumor zu optimieren und eine Temperaturerhöhung in der gesamten Tumorregion sicherzustellen, ist eine Optimierung der Thermo­therapie erforderlich. Dieses kann mit dem Radiowellensystem BSD-2000 und dem SIGMA 60 Applikator nach derzeitiger Technologie am Besten realisiert werden [152,153,177].

Problemstellung

Nachdem die Praktikabilität der Hyperthermie für das lokal fortgeschrittene Rektumkarzinom gezeigt werden konnte, war es naheliegend, die Effektivität der Thermotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie und Chemotherapie weiter zu untersuchen. Zielvorstellung war zu überprüfen, inwieweit beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom diese Kombinationstherapie das Tumolvolumen reduzieren bzw. eine komplette Tumorremission bewirken, die Resektabilität erhöhen und gleichzeitig die Rate an lokalen Rezidiven reduzieren kann. Allerdings wirft ein neues multimodales Therapiekonzept in der präoperativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom auch verschiedene Probleme auf.

Zunächst muß die klinische Durchführbarkeit der Radiowellenhyperthermie in Kombination mit einer Radiotherapie und einer Chemotherapie nachgewiesen werden. Durch den zusätzlichen Einsatz einer tolerierbaren Hyperthermiedosis sollte möglichst keine wesentliche Steigerung schwerwiegender Nebenwirkungen verursacht werden. Inwieweit und unter welchen Voraussetzungen die Kombinationstherapie eingesetzt werden kann wird in **Kapitel II** abgehandelt. In **Kapitel III** wird weiter untersucht, ob nach Dosisfindung und akzeptablem Therapieprotokoll bei möglichst guter Verträglichkeit eine hohe Rate lokaler Tumorverkleinerungen bewirkt werden kann. Welche Tumoren besonders gut erwärmbar sind und welche Temperaturen in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie zu einer deutlichen Tumorverkleinerung führen, wird in **Kapitel IV** näher analysiert.

In **Kapitel V** wird der Fragestellung nachgegangen, inwiefern durch die Radiowellenhyperthermie erzeugte Temperaturerhöhung verlässlich im Rektumkarzinom gemessen und kalkuliert werden können. Desweiteren wird die Validität einzelner Thermometrieverfahren gewertet und hinsichtlich einer Risiko-Nutzen-Analyse gegeneinander abgewogen.

Nach präoperativer Therapie ist es von Interesse erneut die T- und N-Kategorie des behandelten Tumors einzuschätzen und damit das Ansprechen des Tumors präzise vorherzusagen. Mit welchen Verfahren und wie verlässlich präoperativ das Ansprechen auf die Therapie vorhergesagt werden kann (**Kapitel VI**) und ob diese Parameter für weitere Behandlungsentscheidungen herangezogen werden können (**Kapitel VII**), wird in den einzelnen Kapiteln dargestellt.

Da bisher noch weitgehend unklar ist, inwieweit durch hohe Temperaturen molekulare Veränderungen induziert werden, wird in **Kapitel VIII und Kapitel IX** dieser Fragestellung nachgegangen. Dabei war zu klären, ob Temperaturen, die in der klinischen Anwendung erreicht werden, sog. Hitzeschock Proteine (HSP) induzieren können und in welchem Ausmaß und Abhängigkeitsverhältnis die Induktion der HSP steht (**Kapitel VIII**). Eine möglicherweise durch die hypertherme Radio-Chemotherapie induzierte Therapieresistenz wurde auf der Basis der *mdr1*-Gen Expression hin untersucht (**Kapitel IX**).

Methodologie der präoperativen hyperthermen Radio-Chemotherapie

Voraussetzung für die Durchführung einer präoperativen hyperthermen Radio-Chemotherapie (HRCT) bei den im folgenden dargestellten Studien war der histologische Nachweis eines Rektumkarzinoms, dessen unterer Rand mit dem starren Rektosigmoidoskop bis maximal 15 cm ab der Anokutanlinie (ACL) und dessen Infiltrationstiefe endosonographisch bzw. computertomographisch mindestens als uT3 eingeschätzt wurde. Bei stenosierenden Karzinomen, bei denen die Tiefeninfiltration nicht sicher zugeordnet werden konnte, wurde eine 3D-Endosonographie durchgeführt [63], mit der Infiltrationen ins perirektale Fettgewebe im prästenotischen Bereich bestimmt werden kann. Bei Verdacht auf eine tumoröse Infiltration von Nachbarorganen wurde diese versucht histologisch zu sichern. Beim Rektumkarzinomrezidiv wurde die Ausdehnung und Infiltration des Tumors insbesondere nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation computertomographisch ermittelt. Fernmetastasen wurden durch Röntgen-Aufnahmen des Thorax in zwei Ebenen bzw. durch eine Sonographie des Abdomens ggf. ergänzend durch CT und MRT ausgeschlossen.

Eine präoperative Therapie wurde nicht durchgeführt, wenn Leber- und Nierenfunktionsstörungen, ein Zweitkarzinom in der Vorgeschichte oder eine bereits früher durchgeführte Radio- bzw. Chemotherapie anamnestisch bekannt waren. Eine radiowellen-induzierte Hyperthermie konnte bei Patienten mit metallischen oder elektronischen Implantaten (z. B. Hüftendoprothese, Herzschrittmacher etc.) nicht erfolgen.

Zur Beurteilung des klinische Ansprechens wurde die präoperative bildgebende und klinische Untersuchungen nach Abschluß der Vortherapie wiederholt. Das Ausmaß der Tumorrückbildung wurde endosonographisch bzw. magnetresonanztomographisch bestimmt, indem die Voraufnahmen hinsichtlich der Infiltrationstiefe des Tumors und der Lymphknotenveränderungen mit den aktuellen Daten verglichen wurden. Die rektal-digitale Untersuchung in Kombination mit der starren Rektoskopie gab Auskunft über die Tumorverschieblichkeit (nach Mason) [88] und ggf. über Veränderungen der tumorbedingten Stenose.

Als serologischer Verlaufsparemeter wurde in regelmäßigen Abständen (prätherapeutisch, posttherapeutisch, postoperativ und zum Zeitpunkt der vorgesehenen Nachsorge) das carcinoembryonale Antigen (CEA) als Tumormarker im Serum der Patienten bestimmt.

Behandlungsprotokoll

Im Folgenden wird das Therapieprotokoll der Hyperthermie in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie (HRCT) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom dargestellt, das als Basistherapie zur Beantwortung aller Fragestellungen (der einzelnen Kapitel) durchgeführt wurde.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie schriftlicher Einwilligung des Patienten in die von der Ethikkommission genehmigten Studie erfolgte die präoperative Behandlung. Die *systemische Chemotherapie* bestand aus zwei Zyklen: Der erste Zyklus lief von Tag 1 bis 5, der zweite Zyklus von Tag 22 bis 28. Die Chemotherapie erfolgte mit 50 mg Leucovorin (LV) und 5-Fluorouracil (5-FU) zusammen. Im ersten Zyklus wurde 5-FU mit 300 mg/m²/d dosiert, diese Dosis wurde bei gleichbleibender Leukovorinmenge im zweiten Zyklus auf 350 mg/m²/d erhöht. Die Infusionsdauer für Leukovorin betrug 30 Minuten. Direkt im Anschluß hieran wurde über 3 Stunden 5-FU infundiert. Jeweils nach Infusionsende wurde der Patient bestrahlt. Am Tag der Hyperthermie wurde die 5-FU-Chemotherapie zeitgleich mit der Hyperthermie durchgeführt.

Grundlage der *Strahlentherapie* bildete ein unter reproduzierbaren Lagerungsbedingungen – vorzugsweise in Bauchlage mit Bauchkasten und gefüllter Harnblase – angefertigtes CT. Die Bestrahlung erfolgte nach Rechnerplan und i. d. R. in isozentrischer 3-Felder-Technik. Die Bestrahlung wurde dreidimensional auf CT-Basis unter Einsatz des Planungssystems Helax™ durchgeführt. Lateral und ventrodorsal erfolgte eine Ausblockung zur Anpassung an den Verlauf der Lymphknoten und des Os sacrum. Die Felder wurden unter Kontrastierung des Dünndarms (je nach Fall: Standardblöcke, Gießblenden) am Therapiesimulator lokalisiert. Es wurde darauf geachtet, daß bei gefüllter Harnblase unter gleichen Lagerungsbedingungen bestrahlt wurde.

Die präoperative Bestrahlung umfaßte den im CT oder MRT lokalisierten Tumor mit einer Sicherheitszone von 2 cm (Zielvolumen 1. Ordnung) sowie das regionale Lymphabflußgebiet (Zielvolumen 2. Ordnung). Es wurde angestrebt, die Tumorregion und die lokoregionalen Lymphbahnen in einer rechnergestützten Mehrfeldertechnik mit einer Zielvolumendosis (ZVD) von 5 x 1,8 Gy bis zu 45 Gy zu bestrahlen. Dabei bezog sich die Dosisangabe auf den Referenzpunkt, wobei die Maximaldosis 2 Gy nicht überschreiten sollte.

Bei Karzinomen, die nicht den Analbereich erreichten, wurden die perirektalen, präsakralen und hypogastrischen Lymphknoten sowie die Lymphknoten entlang der A. iliaca interna und der A. iliaca communis bis zur Bifurkation bestrahlt. In diesem Fall ergaben sich folgende Feldgrenzen: kranial (Oberkante von S₁ bis L₅), lateral (1–1,5 cm lateral des knöchernen Beckenringes), ventral (Mitte der Femurkondylen oder 2 cm über den ventralen Tumorrand hinaus), dorsal (hintere Kreuzbeinbegrenzung), caudal (5 cm caudal der distal erfaßbaren Tumorgrenze). Bei distal sitzenden Karzinomen, die den Analbereich erreichten, wurden die Lymphknotengruppen entlang der A. iliaca externa in das Zielvolumen 2. Ordnung mit einbezogen. In diesem Fall mußte die ventrale Grenze des caudalen Zielvolumens bis 1 cm über die Symphysenhinterkante hinaus gezogen werden.

Die *regionale Hyperthermie* des Beckens wurde präoperativ 1 x wöchentlich mit dem SIGMA 60 Ringapplikator des Systems BSD-2000 durchgeführt. Patientenlagerung und Systemeinstellung (Frequenz, Phasen, Amplituden der Einzelkanäle) erfolgten standardisiert. Nach der Hyperthermie folgte die Strahlentherapie, wobei i. d. R. zwischen dem Ende der Hyperthermie und dem Beginn der Bestrahlung ein Zeitraum von maximal 30 min eingehalten wurde. In der Aufheizphase wurde in einem tumorbezogenen Meßpunkt eine Temperatur von 42 °C angestrebt. Diese Temperaturerhöhung wurde i. d. R. durch vorsichtiges Erhöhen der Gesamtleistung erreicht, ausgehend von einem mittleren Leistungspegel zwischen 400–600 W [174,175]. Nach Erreichen der gewünschten Temperatur von 42 °C oder spätestens nach 30 min begann die eigentliche Therapiephase, die mit 60 min angesetzt wurde. Die Vitalparameter des Patienten (Blutdruck, Pulsfrequenz) sowie die systemische Körpertemperatur (orale Messung) wurden kontinuierlich alle 3–5 min bestimmt. Bei lokalen Mißempfindungen, Schmerzen oder systemischem Streß des Patienten wurde die Gesamtleistung reduziert. Die Leistung wurde ferner eingeschränkt, wenn der Grenzwert eines Temperaturmeßpunktes 43,5 °C im Normalgewebe überschritt.

Die *Thermometrie* erfolgte invasiv, wenn endoluminal kein tumorbezogener Meßpunkt gefunden wurde. In diesem Fall wurde der Katheter transgluteal von dorsal unter CT-Kontrolle implantiert. Nahm der Tumor von der Rektumwand seinen Ausgang, wurde die Kontakttemperatur zum Tumor endoluminal in einem rektal eingeführten Katheter gemessen, wobei die Tumorkontaktstrecke aus den Daten der endoskopischen Untersuchungen in Verbindung mit CT und Palpationsbefund rekonstruiert werden konnte. Sämtliche Temperaturdaten (Temperatur-Zeit-Kurven, Temperatur-Orts-Kurven) wurden für die Auswertung auf Datenträgern gespeichert. Die Temperatur-Orts-Kurven wurden nach dem

Scan-Verfahren alle 5–10 min aufgezeichnet. Obligatorisch wurden die T_{\max} (maximale Temperatur im Tumor) sowie die Indextemperatur T_{90} (Temperatur, die von 90 % der tumorbezogenen Meßpunkte erreicht oder überschritten wird) aus den Temperatur-Orts-Kurven der Patienten ermittelt. Außerdem wurde die *cum min* $T_{90} \geq T_{ref}$ (Zeit in Minuten, in der T_{90} oberhalb einer Referenztemperatur effektiv war) bestimmt.

Die *therapie-induzierten Nebenwirkungen* wurden entsprechend des therapeutischen Moduls (chemotherapeutisch, radiogen oder hyperthermieabhängig) zugeordnet. *Chemotherapie*-induzierte Nebenwirkungen wurden unter Verwendung der Gradeinteilung 0 bis IV der WHO [168] bewertet. *Radiogen*-induzierte Nebenwirkungen, die nach einer Bestrahlung von Organen im kleinen Becken auftreten können, betreffen überwiegend Veränderungen der Rektumschleimhaut mit Tenesmen, die Einschränkung der Sphinkterfunktion, Störungen der Harnblasenfunktion und der harnableitenden Wege, schmerzhaftes Rektumulzerationen und die Bildung von Stenosen. Diese Nebenwirkungen wurden entsprechend der Konsensus-Konferenz LENT SOMA [135] wöchentlich kontrolliert und dokumentiert. Nebenwirkungen, die in einen Zusammenhang mit der *Hyperthermie* gebracht werden konnten, wurden anhand eines eigens erstellten Hyperthermie-Toxizitäts-Scores eingeteilt und nach jeder Sitzung dokumentiert. Hierzu gehören die sogenannten Hot-Spot-Phänomene, die durch Feldüberhöhungen an Fett- oder Muskelgrenzen entstehen und als subkutane Fettgewebsnekrosen schmerzhaft sind.

Mit einer *chemotherapie-induzierten* Knochenmarkdepression (Leuko- und Thrombopenie) wurde nach ca. 2 Wochen gerechnet. Bei schwerer Depression des Knochenmarks nach WHO-Grad IV (Leukozyten $< 1000/\text{mm}^3$, Thrombozyten $< 25000/\text{mm}^3$) war eine stationäre Überwachung des Patienten vorgesehen. Eine Verstärkung der radiogenen Enteritis wurde, falls erforderlich, entsprechend medikamentös behandelt (Grad III nach WHO).

Radiogen bedingte gastrointestinale Nebenwirkungen vom Grad-III wurden zunächst symptomatisch behandelt. Bei anhaltenden Beschwerden wurde die Therapie bis zu 5 Tagen unterbrochen. Die Therapie wurde abgebrochen, wenn trotz Therapiepause und Medikation keine Besserung der Symptome erzielt werden konnte.

Hyperthermie bedingte Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung führten, entsprachen nach diesem Toxizitätsscore analog zu anderen Toxizitätsskalen einem Grad III. Bei lokaler Überhitzung wurden spezielle Maßnahmen zur

Kühlung, Ankopplung und Abschirmung getroffen, um die Hyperthermiesitzung erfolgreich zu beenden.

Vier bis sechs Wochen nach Abschluß der präoperativen Therapie erfolgte der *operative Eingriff*. Nach Eröffnen des Abdomens durch einen Unterbauchmedianschnitt wurde zunächst die Kurabilität durch Exploration des Abdomens (Ausschluß von Fernmetastasen) geklärt. Anschließend erfolgte die Überprüfung der Resektabilität. Wenn der Tumor in Nachbarorgane (Harnblase, Prostata, Dünndarm, Ovar, etc.) infiltrierte, wurde stets eine En-bloc-Resektion angestrebt. Bei einem im oberen Rektumdrittel gelegenen Karzinom erfolgte die anteriore Rektumresektion mit partieller mesorektaler Exzision. Bei Tumoren im mittleren und distalen Drittel wurde ebenfalls, wenn ein ausreichender Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm nach distal erreicht werden konnte, eine anteriore Rektumresektion, hierbei allerdings mit totaler mesorektaler Exzision, durchgeführt [60,137]. Das Lymphabflußgebiet wurde stets zentral nach radikulärer Durchtrennung der A. mesenterica inferior (ggf. unter Schonung der A. colica sinistra) abgesetzt. Reseziert wurde auch das laterale Lymphabflußgebiet [51,52]. Die Kontinuitätsrekonstruktion bei tiefer vorderer Rektumresektion erfolgte meistens durch die Doppel-Stapler-Anastomosen-Technik maschinell [74]. Zur spannungsfreien Anastomose wurde die linke Kolonflexur mobilisiert. Ein protektives Kolostoma oder Ileostoma wurde routinemäßig nicht angelegt.

Eine abdomino-perineale Rektumexstirpation wurde dann vorgenommen, wenn eine sphinktererhaltende Resektion aus onkologischen oder operativ-technischen Gründen nicht realisiert werden konnte. Wenn möglich wurde das Beckenboden-Peritoneum verschlossen, damit im Falle einer postoperativen Strahlentherapie (R1/R2-Resektion, intraoperative Tumoreröffnung) der Dünndarm nicht im Bestrahlungsfeld lag. Alle Patienten erhielten eine perioperative "Single shot"-Antibiotikaprophylaxe mit 2 g Cefazolin.

Postoperative Komplikationen wurden prospektiv dokumentiert. Dabei wurden der Beginn der jeweiligen Komplikation unter Berücksichtigung der therapeutischen Konsequenzen festgehalten. Die Graduierung postoperativer Komplikationen erfolgte auf der Basis ihres Schweregrades.

Das Resektat wurde sofort nach Entfernung in unfixiertem Zustand von dem Pathologen sowohl nach einer Tumorperforation als auch nach Arealen abgesucht, die der Tumor möglicherweise penetriert haben könnte. Anschließend wurde das Präparat so eröffnet, daß

der Tumor möglichst unverletzt blieb. Der makroskopische Abstand von der aboralen Resektionslinie wurde am nichtausgespannten Präparat gemessen. Im einzelnen wurden jetzt die Länge des Präparates sowie der größte longitudinale bzw. transversale Tumordurchmesser festgehalten. Die makroskopische Wuchsform (polypös, ulzerös, szirrhös etc.), die Lage des Tumors zur peritonealen Umschlagsfalte wurden dokumentiert. Der Tumor mit perirektalem Fettgewebe wurde lamelliert und die Scheibe, in der der Tumor der perirektalen Oberfläche am nächsten kam, als Großblock angelegt. Dabei mußte die Einbettung so erfolgen, daß später eine quantitative Aussage über das Ausmaß des perirektalen Wachstums und über die minimale Entfernung des Tumors von der Oberfläche des Präparates möglich war. Routinemäßig wurden 3–4 Blöcke angelegt und untersucht. Bei makroskopischem Hinweis auf eine komplette Remission wurde das gesamte ehemalige Tumoreal untersucht. Die Einteilung des Tumorstadiums sowie die Dokumentation der T-, N-, und M-Kategorie erfolgten nach der UICC-Klassifikation von 1993 [155,156].

Abhängig vom Ergebnis der chirurgischen Therapie wurde folgende *Nachbehandlung* eingeleitet:

1. Nach *R0-Resektion* erfolgte keine weitere Lokaltherapie. Adjuvant wurden 4 Zyklen einer Chemotherapie gemäß den Empfehlungen der Konsensus-Konferenz des U.S. National Institute of Health aus dem Jahre 1990 [110] veranlaßt. Alle Zyklen wurden in minimalen Abständen von 21–22 Tagen absolviert. Gegenüber den beiden präoperativen Zyklen war eine Dosissteigerung von 350-500 mg/m²/d 5-FU möglich, wenn die jeweils vorangegangenen Zyklen ohne Toxizität Grad III-IV nach WHO toleriert wurden. Die Leucovorin-Dosis von 50 mg/d blieb konstant.
2. Nach *R1- und R2-Resektion* erfolgte eine individuelle Nachbehandlung. Diese konnte aus einer zusätzlichen Radiotherapie (Aufsättigung der Bestrahlung) bestehen, welche nach Lage des Einzelfalles mit einer systemischen Chemotherapie kombiniert wurde.
3. Bei *inoperablen Tumoren* wurde unverzüglich eine kleinfeldrige Aufsättigung bis 60 Gy Zielvolumendosis angestrebt.

Die *Nachsorge* erfolgte im ersten Jahr nach Abschluß der Therapie im Abstand von 3 Monaten, im 2. Jahr halbjährlich und ab dem 3. Jahr jährlich. Um Fernmetastasen in Leber oder Lunge und Lymphknotenmetastasen festzustellen und ein lokoregionäres Rezidiv auszuschließen, wurden nach der klinischen Untersuchung im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen ein Röntgen-Thorax (2 Ebenen), eine Sonographie des Abdomens und eine Rektoskopie mit endorektaler Sonographie durchgeführt. Nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation wurden zur Erfassung eines Lokalrezidivs ein CT

bzw. ein MRT des Beckens in die Diagnostik integriert.

Statistische Analysen

Zur Berechnung der Daten wurden deskriptive statistische Methoden sowie einfache Verfahren (non-parametrischer Mann-Whitney-Test, gepaarter t-Test) verwendet. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit einem Statistikprogramm des SPSS-Programmpaketes. Angegeben wurde jeweils der Mittelwert \pm Standardabweichung. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 gewählt.

Ansprechen und Temperaturverteilung wurden durch die Varianzanalyse des ANOVA Programmes dieser Software ermittelt. Die Kalkulation des Überlebens erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode [67]. Unterschiedliche Überlebenszeitverteilungen wurden mit Hilfe des Log-Rank Tests nach Mantel auf Signifikanz geprüft [86]. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 gewählt.

Kapitel II

A Pilot Study of a New Therapeutic Approach in the Treatment of Locally Advanced Stages of Rectal Cancer: Neoadjuvant Radiation, Chemotherapy and Regional Hyperthermia

H. Riess, J. Löffel, P. Wust, B. Rau, M. Gremmler, A. Speidel and P. Schlag

European Journal of Cancer (1995) 31A:1356–1360

Kapitel III

Preoperative Hyperthermia Combined with Radio-Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer

B. Rau, P. Wust, P. Hohenberger, J. Löffel, M. Hünerbein, C. Below, J. Gellermann, A. Speidel, Th. Vogl, H. Riess, R. Felix, P. M. Schlag

Annals of Surgery (1998) 227:380–389

Kapitel IV

Preoperative Radio-Chemotherapy in Locally Advanced or Recurrent Rectal Cancer: Regional Radiofrequency Hyperthermia Correlates with Clinical Parameters

**B. Rau, P. Wust, W. Tilly, J. Gellermann, C. Harder, H. Riess, V. Budach, R.
Felix, P. M. Schlag**

***International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (1999)
submitted***

submitted to

International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics

01.12.1999

**PREOPERATIVE RADIO-CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED OR
RECURRENT RECTAL CANCER: REGIONAL RADIOFREQUENCY
HYPERTHERMIA CORRELATES WITH CLINICAL PARAMETERS**

B.Rau ¹, P.Wust ², W.Tilly ², J.Gellermann ², C.Harder ², H.Riess ³, V.Budach ⁴, R.Felix ²,
P.M.Schlag ¹

Charité Medical School of the Humboldt University of Berlin

¹Campus Berlin-Buch, Robert-Roessle Hospital, Department of Surgery and Surgical Oncology

²Campus Virchow-Klinikum, Centre of Radiation Medicine

³Campus Virchow-Klinikum, Department of Medical Oncology

⁴Campus Berlin-Mitte, Department of Radiation Oncology

This study is supported by the German Research Council (DFG), Collaborative Research Project SFB 273 (subprojects A1, B1)

Corresponding author:

P. Wust, MD

Centre of Radiation Medicine

Charité Medical School, Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin, Germany

Tel.: +49 - 30 - 4505 7202

Fax.: +49 - 30 - 4507 8979

e-mail: peter.wust@charite.de

Abstract

Purpose: Preoperative radio-chemotherapy (RCT) is a widely used means of treatment for patients suffering from primary, locally advanced or recurrent rectal cancer. We evaluated the efficacy of treatment due to additional application of regional hyperthermia (HRCT) to this conventional therapy regime in a phase II study, employing the annular phased array system BSD-2000 (SIGMA-60 applicator). The clinical results of the trial were encouraging [25]. We investigated the relationship between a variety of thermal and clinical parameters in order to assess the adequacy of thermometry, the effectiveness of hyperthermia therapy and its potential contribution to clinical endpoints.

Patients and Methods: A preoperative combination of radiotherapy (1,8 Gy for 5 days a week, total dose 45 Gy applied over 5 weeks) and chemotherapy (low dose 5-FU plus leucovorin in the first and fourth week) was administered to 37 patients with primary rectal cancer (PRC) and 18 patients with recurrent rectal cancer (RRC). Regional hyperthermia (RHT) was applied once a week prior to the daily irradiation fraction of 1,8 Gy. Temperatures were registered along rectal catheters using Bowman thermistors. Measurement points related to the tumour were specified after estimating the section of the catheter in near contact with the tumour. Three patients with local recurrence after abdomino-perineal resection, had their catheters positioned transgluteally under CT-guidance, where the section of the catheter related to the tumour was estimated from the CT-scans. Index temperatures (esp. T_{\max} , T_{90}) averaged over time, cumulative minutes (here for $T_{90} >$ reference temperature 40.5°C) and equivalent minutes (with respect to 43°C) were derived from repetitive temperature-position scans (5 - 10 min intervals) utilising software specially developed for this purpose on a PC platform. Using the statistical software package SPSS a careful analysis was performed, of not only the variance of thermal parameters with respect to clinical criteria like toxicity, response and survival but also its dependency on tumour characteristics.

Results: The rate of resectability (89%) and response (59%) were high for the PRC-group, and a clear positive correlation existed between index temperatures (T_{90}) and thermal doses (cum min $T_{90} \geq 40.5^{\circ}\text{C}$). Even though the overall five year survival was encouraging (60%) and significantly associated with response, there was no statistically significant relationship between temperature parameters and long-term survival for this limited number of patients. However, non-resectable tumours with higher thermal parameters (esp. cum min $T_{90} \geq 40.5^{\circ}\text{C}$) had a tendency for better overall survival. We found even higher temperatures in patients with recurrences ($T_{90} = 40.7^{\circ}\text{C}$ versus $T_{90} = 40.2^{\circ}\text{C}$). However, these conditions for easier heating did not involve a favourable clinical outcome, since surgical resectability (22%) and response rate (28%) for the RRC-group were low. We did not notice any other

dependency of thermal parameters to a specific tumour or patient characteristics. Finally, neither acute toxicity (hot spots) induced by hyperthermia or radio-chemotherapy nor perioperative morbidity were correlated with temperature-derived parameters. Only a higher probability for the occurrence of hot spots was found during treatment with elevated power levels.

Conclusion: In this study with two subgroups, i. e. patients with primary rectal cancer (n=37) and recurrent rectal cancer (n=18), there exists a positive interrelationship between thermal parameters (such as T_{90} , cum min $T_{90} \geq 40,5^{\circ}\text{C}$) and clinical parameters concerning effectivity. Additional hyperthermia treatment does not seem to enhance toxicity or sub-acute morbidity. Procedures to measure temperatures and to derive thermal parameters, as well as the hyperthermia technique itself appear adequate enough to classify heat treatments in sessions as more or less effective. However, cautious interpretation of these relationships is essential, since we have found that subgroups (e.g. recurrent rectal carcinomas) achieve higher temperatures due to reasons regarding the tumour biology or disturbed microcirculation nevertheless indicating an unfavourable prognosis.

This study is supported by the German Research Council (DFG), Collaborative Research Project SFB 273 (subprojects A1, B1)

Introduction

With the attempt to increase local control and to prevent dissemination in locally advanced rectal cancer, several chemotherapy regimens have been added to preoperative radiotherapy [5,6,27]. However, local recurrence is still a problem and further therapeutical enhancement of local effectiveness is necessary.

Hyperthermia has been proven to increase the efficacy of radiotherapy. Several randomised trials on superficial lesions demonstrated a significant increase in tumour response and occasionally local control by combining radiotherapy with hyperthermia compared to radiotherapy alone [21,33,35]. Furthermore, deep seated (pelvic) tumours have shown improved response, and cervical carcinomas show, in particular, better results in local control and long time survival (3 years) with additional hyperthermia treatment. [34].

Particularly concerning rectal cancer, some studies have been published using endoluminal heating techniques [2,42]. In spite of interesting reports on clinical results, questions still remain unanswered regarding the acquired temperature distributions and possible influence on clinical findings. A phase II trial with equally encouraging clinical results was recently published [25].

Important criteria to assess the contribution of hyperthermia to the clinical outcome in this phase II trial can be obtained from the relationship of thermal parameters and other treatment-related factors with respect to treatment induced toxicity, response, and long-term follow-up.

Several phase II studies performed on superficial lesions [15,39] and deep seated tumours [7,13] already showed a successful correlation between effectivity and thermal parameters, such as mean index temperatures (esp. T_{90}), or parameters characterising minimum thermal dose such as cumulative minutes (above a certain T_{90}) or equivalent minutes (of T_{90}). Besides, in some of the phase III studies mentioned above a thermal analysis has been later on supplemented [10,22].

Even though, a statistical demonstration of the relationship between temperature-associated descriptors and clinical endpoints (e.g. response) was successful, such a correlation is nevertheless no significant proof for the beneficiary effects from hyperthermia. However, it at least suggests:

- The thermometry technique can distinguish between heat treatments of different quality, and is therefore adequate.
- The heating technique appears effective at least for one part of the patient group.
- Indication, concept of treatment and biological endpoints are appropriate.

Conversely, such a correlation may not exist when the hyperthermia technique is inadequate to achieve any effect at all and/or when the underlying oncological disease is so dismal, that additional hyperthermia treatment (irrespective of the quality of administration) would not have improved the patients prognosis significantly.

Furthermore, thermal considerations can reveal additional information about heatability, physiology and other biological attributes related to the investigated tumour entities [41]. In our phase II study [25] such a thermal analysis is of particular importance, since we predominantly performed a minimal invasive thermometry along endoluminally inserted catheters, at a time where such a method was not accepted as a standard procedure [37], thus requiring a special rationale.

Patients and Methods

Study design

A detailed description of the phase II study exists elsewhere [25]. Briefly, patients recruited for this study had either locally advanced rectal cancer of category uT3 or uT4 which was ensured by endosonography (n = 37) or recurrent rectal cancer (n = 18), with lymphnode status N0-2. Regarding the latter group, the recurrence developed in three patients after abdomino-perineal resection (APR), and fifteen developed after anterior (sphincter-preserving) resection.

We performed a preoperative RCT with a daily fraction of 1,8 Gy on five weekdays continued for five weeks (total dosis 45 Gy) combined with 5-FU (300 mg/m²) plus leucovorin (50 mg) as a short infusion on the 1st until the 5th and 22nd until the 26th day. RHT was administered once a week utilising the annular-phased-array system BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, Utah, USA) with the SIGMA-60 applicator. We applied the system in a standard set-up at 90 MHz operating frequency and sometimes a slight dorsal shift of the power distribution (realised by a phase delay of 20-40° at the dorsal channel and 5-20° at the lateral channels) [36,37]. Immediately after completion of the RHT –session, the patient was exposed to the days dose of irradiation (1,8 Gy)

Curative surgery was attempted 4-6 weeks after completion of preoperative HRCT, aiming anterior (AR) or abdomino-perineal resection (APR). Surrounding structures where tumour infiltration was suspected were included by applying an extended monobloc resection.

Thermometry

Temperature measurements were performed by utilising Bowman thermistors (BSD Medical Corp.) in closed-end catheters placed in the rectal lumen, which had direct contact with the gross tumour. Only in three patients with recurrences after APR, catheters were implanted transgluteally under CT guidance. The part of the catheter related to the tumour was specified through CT, ultrasonography and endoscopy thus defining tumour-related measurement points. Further sensors were usually placed in the bladder, vagina, and rima ani [37].

Applying the specially developed software of the BSD-system for hyperthermia-treatment, we not only registered temperature-time curves at master points in the tumour-area, but also temperature-position curves at intervals of 5-10 minutes along all inserted catheters (using the thermal mapping system of BSD). All underlying data was completely transferred for further analysis into a PC-platform (Windows 95).

We determined index temperatures [20], especially T_{90} and T_{min} by taking into consideration all tumour-related measurement points during the therapeutical range of time (aiming 60 min per session). Hereby, T_{90} is the temperature reached or exceeded by 90% of the tumour-related measurement points. Following this, the total time (cumulative minutes) $\text{cum min } T_{90} \geq 40.5^{\circ}\text{C}$ was calculated, i. e. the overall time per patient (or per session) where T_{90} remained above a reference level (in this case 40.5°C , which is also the median of all T_{90} in this patient group). Finally, we took into account the T_{90} -time curves which were recalculated employing the well known thermal dose definition of Sapareto and Dewey [30], where the equivalent minutes at 43°C were marked as $\text{equ min } 43^{\circ}\text{C } T_{90}$. In order to determine the specific absorption rate SAR in W/Kg, gradients were placed at masterpoints at the beginning and end of the temperature-time curve (defined by power-on, power-off) (gradient of temperature rise method). The SAR was consequently divided by the elevation of the temperature above the basal temperature at steady-state in order to estimate the effective tumour perfusion (W_{eff}) in ml per 100g per minute, as described elsewhere [29,41].

Endpoints and statistical analysis

The thermal parameters mentioned above, which not only describe the quality of temperature distribution (T_{90} , T_{min}) but also provide an estimation of the administered thermal dose ($\text{cum min } T_{90}$, $\text{equ min } 43^{\circ}\text{C } T_{90}$), were correlated to clinical endpoints such as toxicity, perioperative morbidity, response, resectability, and survival.

The *acute toxicity*, predominant in the intestine and skin, was scored according to WHO criteria. A special score has been employed to specify toxicity specially related to RHT [25].

Briefly, significant symptomatic side-effects related to the power with continued persistence even after treatment termination for hours or beginning a few days later were graded as grade II toxicity. Every discontinuation of hyperthermia treatment during or after the first two sessions due to any reason was defined as grade III toxicity. Additional criteria included here were also bad patient compliance or psychological side-effects. All other reversible problems were graded as grade 0 or - if power-dependent – grade I.

Response to the preoperative treatment was classified according to the WHO criteria utilising all imaging modalities (CT, MRI, endosonography) and endoscopy. cPR (clinical partial remission) was defined as a greater than 50 % reduction of the original tumour mass. Response in terms of PR (more precisely pPR or downstaging) and pCR (complete remission) were evaluated after successful surgical resection and histopathological examinations of the resected tumour. pPR was noted when a decrease in the depth of tumour infiltration was observed, compared to the pretherapeutical uT-values (i.e. a reduction of T-category). Consequently, pCR was recorded when the resected specimen, did not contain vital tumour cells any more. For this purpose at least four different parts of the resected specimen were embedded in paraffin blocks for histopathological scrutiny.

Index of tumour necrosis is another (pathohistologic) response parameter defined by the ratio of fibrotic areas to the area of intact cells. A necrosis index > 90 % was acknowledged as favourable histological response.

Follow-up during the first two years included CEA-screening and endorectal sonography every three months and later every 6 months. Additional chest x-rays and endoscopic examinations were included every 6-12 months.

Thermal parameters, response, and survival were subjected to a variance analysis exercising the ANOVA program from the statistical program package SPSS. Survival curves were calculated beginning from the first day of treatment using the Kaplan-Meier method. Failures, local as well as distant, were verified by clinical examination, radiographic studies or biopsy. Local failure was defined as failure within the pelvis and distant failure as any failure elsewhere.

Applying the Fisher's Exact Test (two tailed) two way frequency tables were produced. The Mann-Whitney rank sum test supported the comparison between different groups respective to any given factor.

Results

Thermometry

Thermal parameters of 55 patients are shown in *Table 1*. The number of hyperthermia sessions per patient amounted to 4.8 ± 1.7 .

Different thermal parameters and in particular higher temperatures were found in recurrent rectal carcinomas (RRC) compared to primary rectal carcinomas (PRC). On the other hand, PRC showed even higher SAR-values (specific absorption rates) calculated at tumour-related measurement points than RRC, leading to the conclusion that recurrences obviously reached higher temperatures due to lower perfusion, which correspond to significantly lower W_{eff} as listed in *Table 1*.

We found a close relationship between T_{90} , *cum min* $T_{90} \geq 40.5^\circ\text{C}$ and *equ min* 43°C T_{90} . Poor correlation existed between T_{90} and T_{max} (*Figure 1*) as well as *equ min* 43°C T_{90} and *equ min* 43°C T_{max} . This means, that for a considerable number of measured temperature data sets, thermal gradients, i.e. $T_{\text{max}} - T_{90}$, were quite large. In RRC temperature distribution has a tendency to be more homogenous (*Figure 1*). *Table 2* shows the dependency of thermal parameters on tumour and patient characteristics in the PRC-group. Marginally significant differences are seen between stenotic and nonstenotic tumours with slightly higher temperatures in the latter. The tendency to apply lower power levels (and therefore lower specific absorption rates) to stenotic tumours might be the reason reflecting a reduced tolerance in patients with stenoses.

Temperatures at tumour-related measurement points neither depended on tumour infiltration depth nor on tumour location, even though the applied total power for uT4 tumours was significantly higher than for uT3 tumours.

Gender and age of the patient had no statistically relevant impact on the thermal parameters. Even though female patients were treated with lower total power levels, this did not consequently mean lower temperature achievements. Elderly patients (≥ 60 years) appeared to have favourable heating conditions, since lower total power levels were associated with slightly better thermal parameters.

Toxicity of preoperative therapy

Important acute side effects associated with the preoperative treatment in patients with PRC and RRC and their relationship to the thermal parameters are shown in *Table 3*. Adverse

reactions were generally mild to moderate. None of the patients experienced any life threatening side effect or a treatment related death. Relevant haematological toxicity (granulocytopenia, thrombocytopenia, and anaemia) did not occur.

27 patients (49%) showed symptoms of grade II-IV according to WHO gastrointestinal toxicity (diarrhoea). Only one patient with RRC developed a severe grade IV gastrointestinal reaction requiring treatment disruption. Treatment induced dermatitis (\geq grade 2) with dry or moist desquamation were observed in 22 patients (40%). Hot spots (\geq grade 2) due to regional hyperthermia occurred in 24 patients (44%). All other treatment related side effects (grade II-III, WHO or LENT SOMA, respectively) such as pain, proctitis, and dysuria occurred in 20%, 18%, and 2%, respectively.

Table 3 shows that disease status (PRC, RRC) and the extent of stenosis have no relevant influence on the major acute side effects. Instead, tumour location has an impact on gastrointestinal toxicity, i.e. proximal location is associated with a higher grade of diarrhoea (71% proximally vs. 31% distally located tumours with \geq grade 2). Apparently, the upper (cranial) field border is for proximally located tumours necessarily above S1, resulting in a higher volume dose applied to the small intestine.

The temperatures at tumour-related measurement points (T_{90} , *cum min*, *equ min*) are not correlated with the toxicity, listed in *Table 3*. There is even a protective effect suggested due to higher tumour temperature, with respect to radio-induced reactions around the rima ani. Note that we have routinely used a cooling pad (connected with a water flow system and perfused by water cooled down to about 10 °C) along the rima. Therefore, temperature values measured directly at the skinfold are not reliable. Possibly, lower temperatures in and around the tumour area are associated with higher temperatures at the periphery, especially at the heavily exposed posterior location.

The data also suggest that patients with gastrointestinal toxicity, like diarrhoea, had lower maximum total power applied. We may conclude that the clinicians probably kept the total power level at moderate rates, not to further diminish the patients tolerance to regional hyperthermia, if already reduced by other (radio-induced) reasons.

While hyperthermia induced side effects (hot spots) are not correlated with any thermal parameter in the target volume, they are actually associated with higher mean total power levels, indicating a power dependent genesis, indeed.

Resectability, perioperative morbidity and response

One patient refused surgery and has therefore been excluded from the sample. In patients with locally advanced PCR a local complete resection could be performed in 32 of 36

patients (89%) while 4 of 36 patients (11%) were classified as non resectable according to clinical criteria (n=1) or after explorative laparotomy (n=3). However, curative R0-resections was applicable only to 27 patients (75%). Further information is published elsewhere [25]. The temperatures in the 4 non-resectable tumours were significantly lower than for the rest of the patient group, i.e. $T_{90} = 39.9^{\circ}\text{C}$ versus 40.4°C ($p=0.001$), *cum min* $T_{90} = 20$ min versus 30 min per session ($p=0.05$) and *equ min* = 7.2 min versus 7.7 min.

R0-resection was possible in the RRC-group in 4 patients (22%) with downstaged tumours after preoperative treatment, and one patient even had a complete remission. Furthermore, one of the patients, clinically representing a non-resectable RRC, was verified to have a complete tumour remission after autopsy. This patient unfortunately died due to an uncontrollable pneumonia.

Postoperative mortality was not observed. Severe perioperative morbidity mainly included anastomotic insufficiency in 2 of 19 patients (10%) after sphincter preserving surgery and perineal wound infection in 8 of 17 patients (47%) after abdomino-perineal resection. Evidently, delay or disturbance of healing process was not associated with higher temperatures, rather the contrary is suggested according to *Table 4*.

The response rate to the combined treatment at the tumour is listed in *table 5* distinguishing PCR and RRC. This tumour-related response is significantly influenced by the acquired temperatures at the tumour (*Table 6*), if characterised by the index temperature (T_{90}) and therapeutic time (*cum min* T_{90}), respectively. *Equ min* 43°C T_{90} appear less suitable to predict response presenting only a tendency of correlation. Rates of Tumour necrosis factor above 90% in the resected specimen (also a response criterion) showed a significant correlation to *cum min* T_{90} (*Table 6*). T_{max} and *equ min* 43°C T_{max} have no influence at all on response in agreement with other reports [13,15,38].

Follow up

The five year overall survival rate (SR) for the whole patient group with locally advanced PRC is 60% (figure 2), and the five year disease free survival rate (DFS) is 50% (Figure 3). The median observation time in PRC was 35 months (range 6 - 64 months). At present, 14 of 37 patients (38%) developed distant metastases with two of them suffering a local recurrence after R0-resection at 19.8 or 29.9 months, respectively.

For the patient group with RRC the five year SR and DFS was 29% and 27%, respectively with a median follow up time of 24 months (range 4 - 67 months) and a median survival time of 7 months (figures 2, 3). In RRC 6 of the 18 patients (33%) developed distant metastases

and 2 of them had local progression. All 4 patients after R0-resection are still alive and tumour-free.

Survival rates, overall (SR) and disease free survival (DFSR), for PRC significantly depended on response (CR, PR vs. NC, PD) and tumour necrosis index ($\geq 90\%$ vs. $< 90\%$) with a pronounced better prognosis for responders (*Table 7*). Even though achieved thermal parameters are correlated to response, this relationship did not translate into a survival advantage of statistical significance, obviously on account of the limited patient number.

In case of RRC the survival is favourably influenced by response in the same way. 5 out of 18 patients evaluated as CR and PR had a 80% SR-rate and a 100% DFSR-rate, respectively. Conversely, the survival is 0% for the patient group with NC and PD - a statistically significant difference ($p = 0,04$ and $p = 0,0003$). However, a complete different picture is given, if we analyse the prognostic value of thermal parameters for RRC splitting into resectable and non-resectable tumours. Here, resectable recurrences are characterised by lower T_{90} or T_{90} time equivalents. Specifically, we found $T_{90} = 40.5 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$, EQ 43 $T_{90} = 9.5 \pm 2.5$ min for resectable RRC in comparison to $T_{90} = 40.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$, EQ 43 $T_{90} = 19.1 \pm 6.9$ min for non-resectable RRC. Obviously, lower temperatures interfere with favourable attributes of the recurrent tumour and its surroundings with respect to resectability and, consequently prognosis.

On solitary inspection of the patient group ($n=19$) with non-resectable tumours (primary and recurrences together), again reveal an advantage at higher thermal doses. Figure 4 demonstrates a survival benefit for non-resectable tumour patients with *cum min* ($T_{90} \geq 40.5^{\circ}\text{C}$) ≥ 120 minutes, which is, however, of marginal statistical significance.

Discussion

Since the late eighties, according to the recommendations of the NCI (National Cancer Institute) [19] curative surgery with postoperative RCT (up to 50.4 Gy) is the treatment of choice for resectable rectal carcinomas ($\geq pT3$, $\geq pN1$), and preoperative RCT is performed in non-resectable or marginally resectable tumours.

Recently, a number of phase II studies with preoperative RCT in locally advanced rectal cancer have been published with excellent results concerning resectability and local control [17,26]. In a phase III study the local recurrence rate was significantly lower after preoperative high-dose fractionated irradiation (5 x 5Gy) in comparison to postoperative conventional irradiation to a high dosage level of 60 Gy [23]. Furthermore, there are various additional oncological and radiobiological arguments favouring the preoperative strategy,

extensively discussed elsewhere [9]. Therefore, there is a strong rationale for preoperative treatment in locally advanced non-resectable as well as resectable rectum carcinomas.

A local intensification of preoperative RCT by regional hyperthermia (RHT) appears to be reasonable in rectal carcinomas which are assessed as marginally resectable (or even non-resectable) or carry certain risk factors like distal location, fixation, uT4 etc., well known to be associated with a local recurrence rate up to 48% even after R0-resection in conjunction with a pre- or postoperative RT or RCT [1,16,18].

We added regional hyperthermia to a preoperative RCT scheme in a phase II study for locally advanced and recurrent rectal cancer and found favourable results concerning local control and survival [24,25], superior to various published data about patient groups with less unfavourable prognostic factors [32]. In order to get more confirmation about the potential benefits of hyperthermia we performed a more detailed analysis of the thermal data of this phase II trial (extended follow-up).

Our analysis does not suggest that hyperthermia may enhance RCT-induced acute toxicity or perioperative morbidity. Of course, acute toxicity specific to regional hyperthermia does exist, corresponding to the well-known hot spot formation. However, these undesired effects are reversible and no long-term alterations have been found. We even found a tendency that patients with higher applied power levels (for diarrhea) or more effective temperatures (for skin reactions) suffered from less (radiation-induced) toxicity. Good tolerance to one part of the treatment (e.g. hyperthermia) is probably associated with according tolerance to other parts (e.g. radiotherapy) and vice versa. Tumor location (distance from anal verge) was the only factor influencing acute toxicity, here diarrhea, evidently because of larger irradiated volumes of small intestine in case of tumors more distantly from anus located.

Correlation between response and thermal parameters such as index temperatures (e.g. T_{90}) cumulative minutes $T_{90} \geq 40.5^{\circ}\text{C}$, or equivalent minutes $T_{90} 43^{\circ}\text{C}$ have been reported by several investigators for heat treatments combined with radiotherapy [7,15,22,31,40] or chemotherapy [13,28]. Positive results were reported for different locations, either for superficial tumors or deep seated (pelvic) tumors. The particular temperature descriptors which were found to correlate differed as well. Some investigators preferred minimum and maximum temperatures [22,31], others the index temperatures T_{90} or T_{20} which are less sensitive to the placement of the sensors and the identification of the tumor boundary [13-15,40]. Accordingly, parameters characterizing a thermal dose (e.g. equ min to 43°C for T_x or a location) were successfully correlated [7,31] as well as parameters describing a time where a desired reference temperature is obtained, called cumulative minutes $T_{\text{ind}} T_{\text{ref}}$ [15].

In a preoperative treatment the definition of response is controversial. Response assessed by reduction of the pretherapeutic uT (endosonography) down to the ypT-category might be

based on an initial overstaging. It is, however, accepted that in locally advanced rectal cancer the number of overstaged patients is low when assessed by endorectal ultrasound [4,11]. Even in stenotic rectal cancer the accuracy of uT-category was convincing [12]. Also the determination of ypT-category might have some variances depending on the diligence of pathological examination. Some authors found some vital tumor cells in the vast majority of their specimen [3,8]. We used the same elaborated technique, and found pathohistologic complete remissions in 7 patients undergoing radiochemotherapy in combination with regional hyperthermia. Tumor mass reduction is quite a specific criterion (according to WHO), which can supplement (but not replace) the pathohistologic evaluation, in accordance with [13] and other investigators.

In our study a clear correlation between parameters describing the quality of achieved temperature distributions such as T_{90} or $\text{cum min } T_{90} \geq 40.5^{\circ}\text{C}$ and response have been found, response either determined by downstaging (pathohistologically verified from the resected specimen), or volume regression (according to WHO) or likewise by a pathohistological parameter (necrosis factor). A weaker association was determined between $\text{equmin } T_{90} 43^{\circ}\text{C}$ and response.

However, cautious interpretation of these relationships is required, since we have found that certain subgroups (e.g. recurrent rectal carcinomas and/or necrotic tumors) are on one hand easy to heat and obtain higher temperatures in comparison to the whole group (see table 1). On the other hand, they do not fulfill this relationship between thermal parameters and response, because large necrotic tumors or recurrent tumors are usually particularly resistant to every kind of treatment [40].

In the group of recurrent rectal cancer high temperatures are achieved in the non-resectable tumors, i.e. in those who did obviously not well respond to treatment. We conclude that temperature distributions achieved are also influenced by tumorbiological attributes which have a particular impact on prognosis. In case of recurrent rectal cancer we expect a greater proportion of fibrotic tissue and/or necrotic areas, both reducing the net tumour perfusion – explaining the easier heatability. Of course, this is an unfavourable prognostic factor for the patient – but the higher temperatures cannot compensate for their own dismal causes. Therefore, *resectability of recurrences* might be associated even with lower temperatures. In consequence, under those circumstances achieving higher temperatures can be a negative indicator for a special group. A similar (inverse) relationship between T_{max} and response has been reported for head and neck lymph nodes [39].

Restricting now to the group of non-resectable tumours alone, which is biologically more homogeneous, however, indicates that hyperthermia can have a slight beneficial effect even on survival (Figure 4). Nevertheless, the data show also, that for a group with such a bad

prognosis like non-resectable rectal cancer regional hyperthermia in the present set-up can only have a limited (mainly palliative) effect. We conclude, that thermometry data should be analyzed separately for every subgroups of patients.

Finding a correlation between the extent of heating (described by various thermal parameters) and response is a necessary (but not sufficient) precondition that the heating technique under investigation really intensifies locally the treatment effect. It shows at least that the thermometry applied is extensive enough to differentiate between more or less effective heat treatments. Furthermore, it suggests a causal relationship, but this clearly requires further verification.

In conclusion, our thermal analysis gives consistent results to promote further investigations of regional hyperthermia for rectal cancer.

Bibliography

1. Abulafi AM, Williams NS (1994) Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 81: 7-19
2. Berdov BA, Menteshashvili GZ (1990) Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 6: 881-890
3. Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Bourlier P, Reynaud Bougnoux A, Dorval E, de Calan L, Hutten N, le Folch O, Calais G (1997) Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 619-627
4. Boyce GA, Sivak MV, Jr., Lavery IC, Fazio VW, Church JM, Milsom J, Petras R (1992) Endoscopic ultrasound in the pre-operative staging of rectal carcinoma [see comments]. *Gastrointest Endosc* 38: 468-471
5. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell RN, Clary BM, Hathorn J, Seigler HF (1995) Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 221: 778-787
6. Chen E, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G (1994) Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 169-175
7. Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, Blohmer J, Gellermann J, Wust P, Randow H, Budach V (1998) Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 174: 517-521
8. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997) Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12: 19-23
9. Hall EJ (1994) Radiobiology for the radiologist. J.B.Lippincott Company, Philadelphia,
10. Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB (1997) Analysis of thermal parameters obtained during Phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinomas. *Int J Hyperthermia* 13: 343-364
11. Herzog U, von Flue M, Tondelli P, Schuppisser JP (1993) How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 36: 127-134
12. Hünnerbein M, Below C, Schlag PM (1996) Three-dimensional endorectal ultrasound for staging of obstructing rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39: 636-642

13. Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch K, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W (1990) Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 8: 1818-1829

14. Leopold KA, Dewhirst M, Samulski T, Harrelson J, Tucker JA, George SL, Dodge RK, Grant W, Clegg S, Prosnitz LR, Oleson JR (1992) Relationship among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 989-998

15. Leopold KA, Dewhirst MW, Samulski TV, et al (1993) Cumulative minutes with T_{90} greater than $Temp_{Index}$ is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 841-847

16. Mendenhall WM, Souba WW, Bland KI, Million RR, Copeland EM (1992) Preoperative irradiation and surgery for initially unresectable adenocarcinoma of the rectum. *Am Surg* 58: 423-429

17. Minsky BD, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, Guillem J, Saltz L, Frankel J, Conti J (1994) Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Chirurg* 73: 273-280

18. Minsky BD, Kemeny N, Cohen AM, et al (1991) Preoperative high-dose leucovorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Chirurg* 67: 2859-2866

19. NIH (1990) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444-1450

20. Oleson JR, Dewhirst MW, Harrelson JM, Leopold KA, Samulski TV, Tso CY (1989) Tumor temperature distributions predict hyperthermia effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 559-570

21. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM (1995) Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology [see comments]. *Lancet* 345: 540-543

22. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM (1996) Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 12: 3-20

23. Pahlman L, Glimelius B (1990) Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 211: 187-195

24. Rau B, Wust P, Gellermann J, Tilly W, Hunerbein M, Loffel J, Stahl H, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag P (1998) [Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 174: 556-565

25. Rau B, Wust P, Hohenberger P, Loffel J, Hunerbein M, Below C, Gellermann J, Speidel A, Vogl T, Riess H, Felix R, Schlag PM (1998) Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Ann Surg* 227: 380-389

26. Rich TA, Gunderson LL (1995) Radical nonoperative management of early rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 677-678

27. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, Levin B, Lynch PM, Meterissian SH, Rouben LD, et al (1995) Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1025-1029

28. Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, Van Dijk JD, Postma AJ, Gonzalez Gonzalez D, Bakker AJ, van der Velden J, Helmerhorst TJ, Veenhof CH (1997) Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 79: 935-943

29. Roemer RB (1990) Thermal dosimetry. In: Gautherie M (ed) *Thermal dosimetry and treatment planning*. Springer Verlag, pp 119-214

30. Sapareto SA, Dewey WC (1984) Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 787-800

31. Sherar M, Liu FF, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, Hand J, Vernon C, van Rhoon G, Van der Zee J, Gonzalez DG, van Dijk J, Whaley J, Machin D (1997) Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 371-380

32. Swedish Rectal Cancer Trial (1997) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336: 980-987

33. Valdagni R, Amichetti M (1993) Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 163-169

34. Van der Zee J, Gonzales Gonzales D, van Rhoon GC, Van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA, Koper PC (1997) The addition of hyperthermia to standard radiotherapy improves both local control and survival in intraoperative pelvic tumors: results of Dutch randomized studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 207(Abtract)

35. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, Van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, Van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M (1996)

Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 731-744

36. Wust P, Berger J, Föhling H, Nadobny J, Gellermann J, Tilly W, Rau B, Petermann K, Felix R (1999) Scanning E-Field sensor device for online measurements in annular phased-array systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 927-937

37. Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R (1998) Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 1129-1137

38. Wust P, Meier T, Seebass M, Föhling H, Petermann K, Felix R (1995) Noninvasive prediction of SAR distributions with an electro-optical E field sensor. *Int J Hyperthermia* 11: 295-310

39. Wust P, Seebass M, Nadobny J, Deuflhard P, Mönich G, Felix R (1996) Simulation studies promote technological development of radiofrequency phased array hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 12: 477-494

40. Wust P, Stahl H, Dieckmann K, Scheller S, Loeffel J, Riess H, Jahnke V, Bier J, Felix R (1996) Local hyperthermia of N2/N3 cervical lymphnode metastases: correlation of technical and thermal parameters with response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 635-646

41. Wust P, Stahl H, Loeffel J, Seebass M, Riess H, Felix R (1995) Clinical, physiological and anatomical determinants for temperature elevations in radiofrequency hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 11: 151-167

42. You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, Zhao JH, Zhao TZ, Ding L (1993) Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia* 9: 19-24

Legends

- Table 1: Thermal parameters in locally advanced and recurrent rectal cancer
- Table 2: Thermal parameters in dependency on tumour and patients characteristics (primary rectal cancer)
- Table 3: Dependency of acute toxicity on tumour characteristics and thermal parameters for primary and recurrent rectal cancer
- Table 4: Dependency of perioperative morbidity on thermal parameters for primary rectal cancer
- Table 5: Response to combined treatment in locally advanced or recurrent rectal cancer
- Table 6: Interrelationship between thermal parameters and response in primary rectal cancer
- Table 7: Prognostic factors for patients with primary rectal tumours: mean observation period 35 ± 16 months, overall 5-year SR 60%, 5-year DFR 50%
-
- Figure 1: Relationship between T_{\max} and T_{90} for PRC and RRC
- Figure 2: Disease free survival in primary and recurrent rectal cancer
- Figure 3: Overall survival in primary advanced and recurrent rectal cancer
- Figure 4: Overall survival in non resectable rectal cancer according to (cum min T_{90})

Table 1: Thermal parameters in locally advanced and recurrent rectal cancer

	<i>Primary Rectal Cancer</i> <i>n=37</i>	<i>Recurrent Rectal Cancer</i> <i>n=18</i>	<i>p-value</i>
T ₉₀ {°C}	40.2 ± 1.2	40.7 ± 0.4	0.007
T _{max} {°C}	41.4 ± 0.6	41.7 ± 0.5	0.03
cum min T ₉₀ {minutes}	110 ± 93	184 ± 85	0.006
EQ43 T ₉₀ {minutes}	7.7 ± 5.6	16.9 ± 7.4	0.0004
EQ43 T _{max} {minutes}	33.1 ± 28.0	58.2 ± 36.6	0.02
SAR {W/kg}	36.3	30.8	0.008
W _{eff} {ml/100g/min}	9.1	7.2	0.002
Power Mean {W}	674 ± 130	623 ± 122	0.2
Power max {W}	737 ± 140	699 ± 121	0.5

SAR: specific absorption rate

Table2: Thermal parameters in dependency on tumour and patients characteristics (primary rectal cancer)

<i>Tumorstenosis</i>	<i>no (n=18)</i>	<i>yes (n=19)</i>	<i>p-value</i>
T ₉₀ {°C}	40.5 ± 0.4	39.8 ± 1.6	0.05
T _{max} {°C}	41.4 ± 0.7	41.3 ± 0.5	0.7
cum min T ₉₀ {minutes}	111 ± 87	108 ± 100	0.8
EQ43 T ₉₀ {minutes}	8.6 ± 6.4	6.8 ± 4.6	0.3
EQ43 T _{max} {minutes}	32.7 ± 30.2	33.5 ± 26.5	0.6
Power Mean {W}	695 ± 135	654 ± 126	0.2
Power max {W}	759 ± 133	716 ± 146	0.2
<i>Tumorlocation</i>	<i>< 7.5 cm from AV (n=21)</i>	<i>> 7.5 cm from AV (n=16)</i>	<i>p-value</i>
T ₉₀ {°C}	40.0 ± 1.6	40.4 ± 0.5	0.5
T _{max} {°C}	41.3 ± 0.7	41.4 ± 0.5	0.5
cum min T ₉₀ {minutes}	117 ± 94	100 ± 93	0.5
EQ43 T ₉₀ {minutes}	8.0 ± 6.6	7.3 ± 4.0	0.8
EQ43 T _{max} {minutes}	36.9 ± 33.4	28.4 ± 19.3	0.9
Power Mean {W}	703 ± 101	635 ± 156	0.1
Power max {W}	772 ± 117	691 ± 157	0.1
<i>Infiltration depth</i>	<i>uT3 (n=23)</i>	<i>uT4 (n=14)</i>	<i>p-value</i>
T ₉₀ {°C}	40.3 ± 0.5	39.9 ± 1.9	1.0
T _{max} {°C}	41.3 ± 0.6	41.4 ± 0.7	0.7
cum min T ₉₀ {minutes}	101 ± 85	124 ± 106	0.6
EQ43 T ₉₀ {minutes}	7.4 ± 5.3	8.3 ± 6.2	0.6
EQ43 T _{max} {minutes}	30.3 ± 24.7	38.1 ± 33.6	0.8
Power Mean {W}	637 ± 122	735 ± 123	0.02
Power max {W}	694 ± 128	806 ± 134	0.02
<i>Gender</i>	<i>female (n=6)</i>	<i>male (n=31)</i>	<i>p-value</i>
T ₉₀ {°C}	40.4 ± 0.4	40.1 ± 1.3	0.6
T _{max} {°C}	41.5 ± 0.5	41.3 ± 0.6	0.4
cum min T ₉₀ {minutes}	93 ± 88	123 ± 95	0.6

EQ43 T ₉₀ {minutes}	11.2 ± 5.2	7.0 ± 5.4	0.07
EQ43 T _{max} {minutes}	40.0 ± 22.1	31.7 ± 29.1	0.2
Power Mean {W}	546 ± 130	699 ± 117	0.01
Power max {W}	608 ± 119	762 ± 131	0.02
Age	< 60 years (n=19)	> 60 years (n=18)	p-value
T ₉₀ {°C}	39.9 ± 1.6	40.4 ± 0.6	0.3
T _{max} {°C}	41.2 ± 0.7	41.4 ± 0.5	0.2
cum min T ₉₀ {minutes}	99 ± 75	121 ± 109	0.6
EQ43 T ₉₀ {minutes}	7.2 ± 5.1	8.3 ± 6.0	0.6
EQ43 T _{max} {minutes}	30.2 ± 28.1	36.0 ± 28.4	0.5
Power Mean {W}	708 ± 123	638 ± 131	0.2
Power max {W}	769 ± 143	703 ± 133	0.3

Table 3: Dependency of acute toxicity on tumour characteristics and thermal parameters for primary and recurrent rectal cancer

<i>Characteristics</i>		<i>Hot-Spot-Grade</i>			<i>Diarrhoea-Grade</i>			<i>Dermatitis-Grade</i>		
<i>WHO Grade</i>		<i>< II</i>	<i>≥ II</i>	<i>p-value</i>	<i>< II</i>	<i>≥ II</i>	<i>p-value</i>	<i>< II</i>	<i>≥ II</i>	<i>p-value</i>
Diagnosis	PRC	19	18		20	17		19	18	
	RRC	12	6	0.4	8	10	0.6	14	4	0.08
Tumour stenosis	no	16	15		15	16		19	12	
	yes	15	9	0.6	13	11	0.8	14	10	1.0
Tumour location	< 7.5 cm	14	12		18	8		16	10	
	≥ 7.5 cm	13	11	1.0	7	17	0.01	13	11	0.8
T₉₀	< 40,5°C	11	12		13	10		12	11	
	≥ 40,5°C	20	12	0.4	15	17	0.6	21	11	0.4
cum min T₉₀	< 120 min	10	11		11	10		9	12	
	≥ 120 min	21	13	0.4	17	17	1.0	24	10	0.05
EQ43 T₉₀	≤ 10	15	14		15	14		13	16	
	> 10	12	8	0.8	9	11	0.8	15	5	0.04
EQ43 T_{max}	≤ 40	13	13		14	12		14	12	
	> 40	15	9	0.4	10	14	0.4	15	9	0.6
Power mean	< 669 (Js)	20	8		11	17		18	10	
	> 669 (Js)	10	16	0.03	16	10	0.2	14	12	0.6
Power max	< 736 (Js)	18	11		9	20		15	14	
	≥ 736 (Js)	12	13	0.4	18	7	0.006	17	8	0.3

PRC: primary rectal cancer, RRC: recurrent rectal cancer

Table 4: Dependency of perioperative morbidity on thermal parameters for primary rectal cancer

<i>Characteristic</i>		<i>No disturbance of wound healing</i>	<i>Delay of wound healing or anastomotic leakage</i>	<i>p-value</i>
T ₉₀	< 40,5°C	12	6	0.7
	≥ 40,5°C	14	5	
cum min T ₉₀	< 120 min	11	7	0.3
	≥ 120 min	15	4	
EQ43 T ₉₀	≤ 10 min	23	10	1.0
	> 10 min	2	1	
EQ43 T _{max}	≤ 40 min	15	10	0.1
	> 40 min	10	1	
Power mean	< 669 (W)	13	5	1.0
	> 669 (W)	13	6	
Power max	< 736 (W)	13	7	0.5
	≥ 736 (W)	13	4	

Table 5: Response to combined treatment in locally advanced or recurrent rectal cancer

	Primary Rectal Cancer	Recurrent Rectal Cancer	Σ
	n=37	n=18	n=55
CR	5 (14%)	2 (11%)	7 (13%)
PR	17 (46%)	3 (17%)	20 (36%)
NC	13 (35%)	11 (61%)	24 (44%)
PD	2 (5%)	2 (11%)	4 (7%)

CR: Complete Remission, PR: Partial Remission, NC: No Change, PD: Progressive Disease

Table 6: Interrelationship between thermal parameters and response in primary rectal cancer

<i>Response</i>	<i>Responder (n=22)</i>	<i>Non Responder (n=15)</i>	<i>p-value</i>
T_{90} {°C}	40.5 ± 0.5	39.7 ± 1.8	0.008
T_{\max} {°C}	41.4 ± 0.7	41.3 ± 0.6	0.8
cum min T_{90} {minutes}	140 ± 90	65 ± 77	0.006
EQ43 T_{90} {minutes}	8.8 ± 5.8	6.2 ± 5.0	0.1
EQ43 T_{\max} {minutes}	33.2 ± 27.2	32.9 ± 30.0	1.0
Power Mean {W}	694 ± 125	644 ± 136	0.3
Power max {W}	755 ± 134	710 ± 149	0.4
<i>Tumornecrosis</i>	<i>< 90% (n=19)</i>	<i>≥ 90% (n=12)</i>	<i>p-value</i>
T_{90} {°C}	40.3 ± 0.5	40.6 ± 0.5	0.2
T_{\max} {°C}	41.4 ± 0.6	41.4 ± 0.6	1.0
cum min T_{90} {minutes}	92 ± 93	154 ± 71	0.03
EQ43 T_{90} {minutes}	7.5 ± 5.0	9.5 ± 5.9	0.4
EQ43 T_{\max} {minutes}	32.6 ± 28.5	30.4 ± 20.3	0.9
Power Mean {W}	650 ± 147	701 ± 117	0.4
Power max {W}	708 ± 148	760 ± 125	0.4

Table 7: Prognostic factors for patients with primary rectal tumours: mean observation period 35 ± 16 months, overall 5-year SR 60%, 5-year DFR 50%

<i>Primary Rectal Cancer</i>	<i>Number</i>	<i>DFS</i>	<i>95% - CI</i>	<i>Log Rank</i>	<i>SR</i>	<i>95% - CI</i>	<i>Log Rank</i>
<i>T₉₀</i>							
< 40.5 °C	18	48 %	0.60; 0.36		61 %	0.72; 0.50	
≥ 40.5° C	19	46 %	0.60; 0.30	0.7	57 %	0.71; 0.45	0.9
<i>cum min T₉₀</i>							
< 120 minutes	18	41 %	0.53; 0.29		52 %	0.65; 0.39	
≥ 120 minutes	19	61 %	0.73; 0.49	0.3	68 %	0.79; 0.57	0.4
<i>EQ43 T₉₀</i>							
≤ 8	18	47 %	0.59; 0.35		53 %	0.65; 0.41	
> 8	18	53 %	0.65; 0.41	0.9	67 %	0.78; 0.56	0.5
<i>Response</i>							
CR, PR	22	69 %	0.80; 0.56		74 %	0.84; 0.64	
NC, PD	15	17 %	0.27; 0.07	0.002	40 %	0.53; 0.27	0.02
<i>Tumornecrosis</i>							
< 90%	19	41 %	0.52; 0.30		60 %	0.71; 0.48	
≥ 90%	12	83 %	0.94; 0.69	0.03	92 %	0.98; 0.85	0.09

Figure 1: Relationship between Tmax and T90 for primary and recurrent carcinomas.

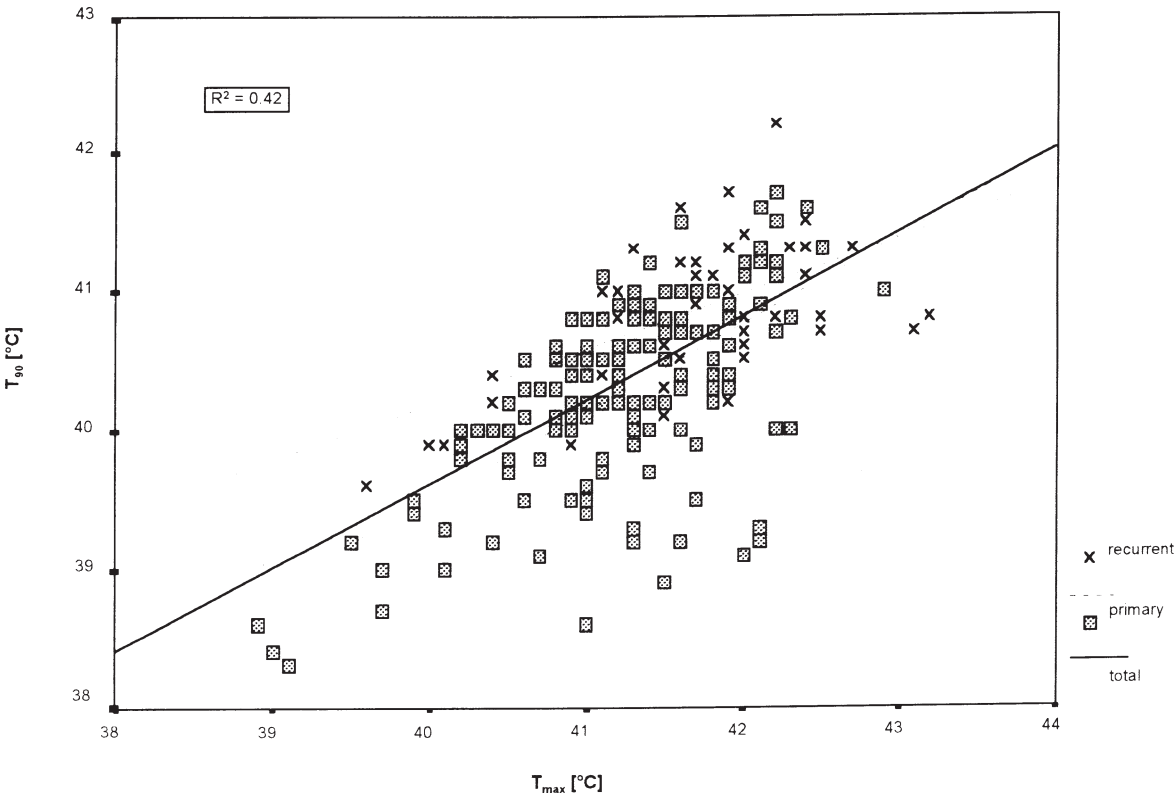


figure 2: Disease free survival in primary advanced and recurrent rectal cancer

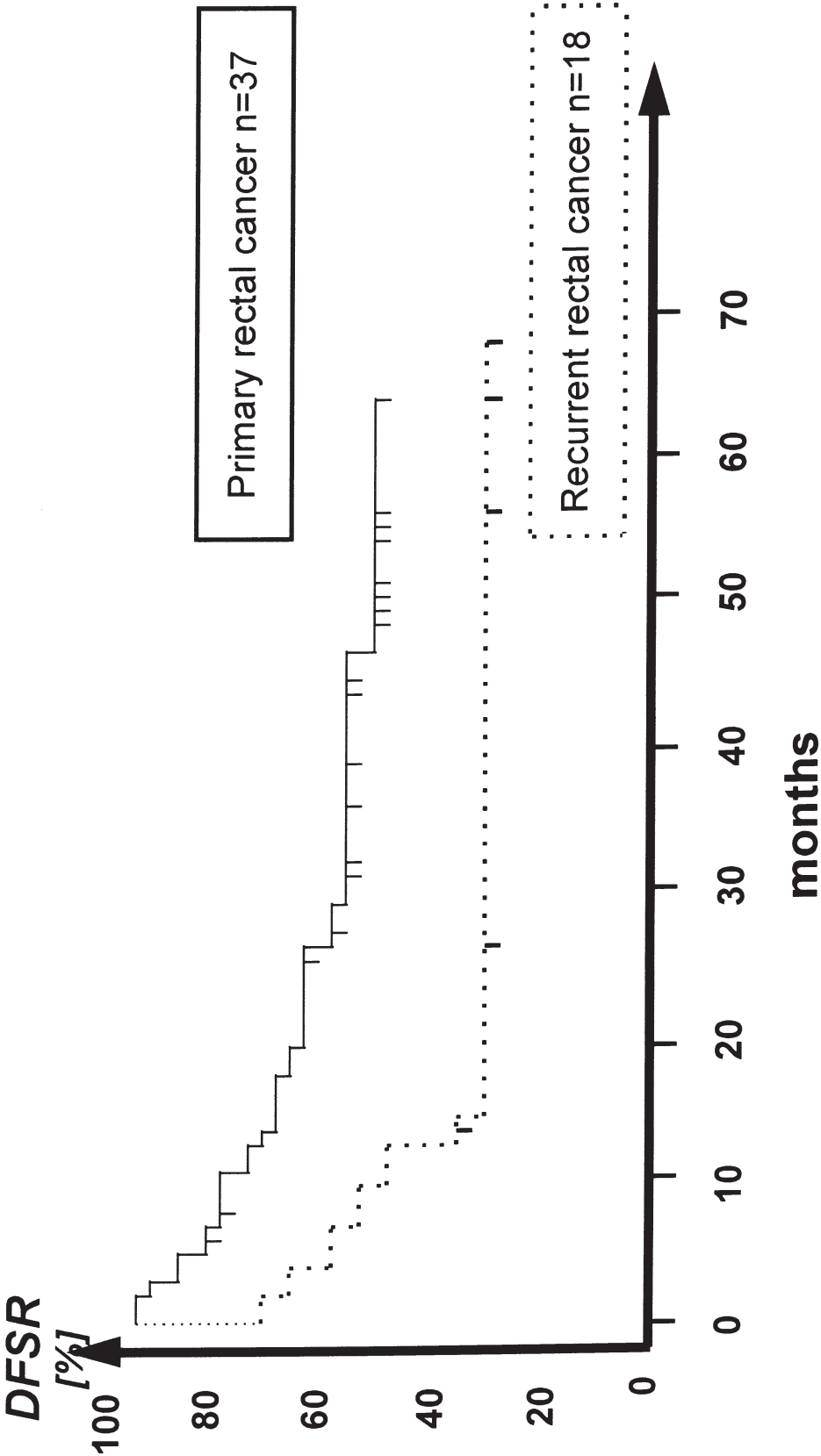


figure 3: Overall survival in primary advanced and recurrent rectal cancer

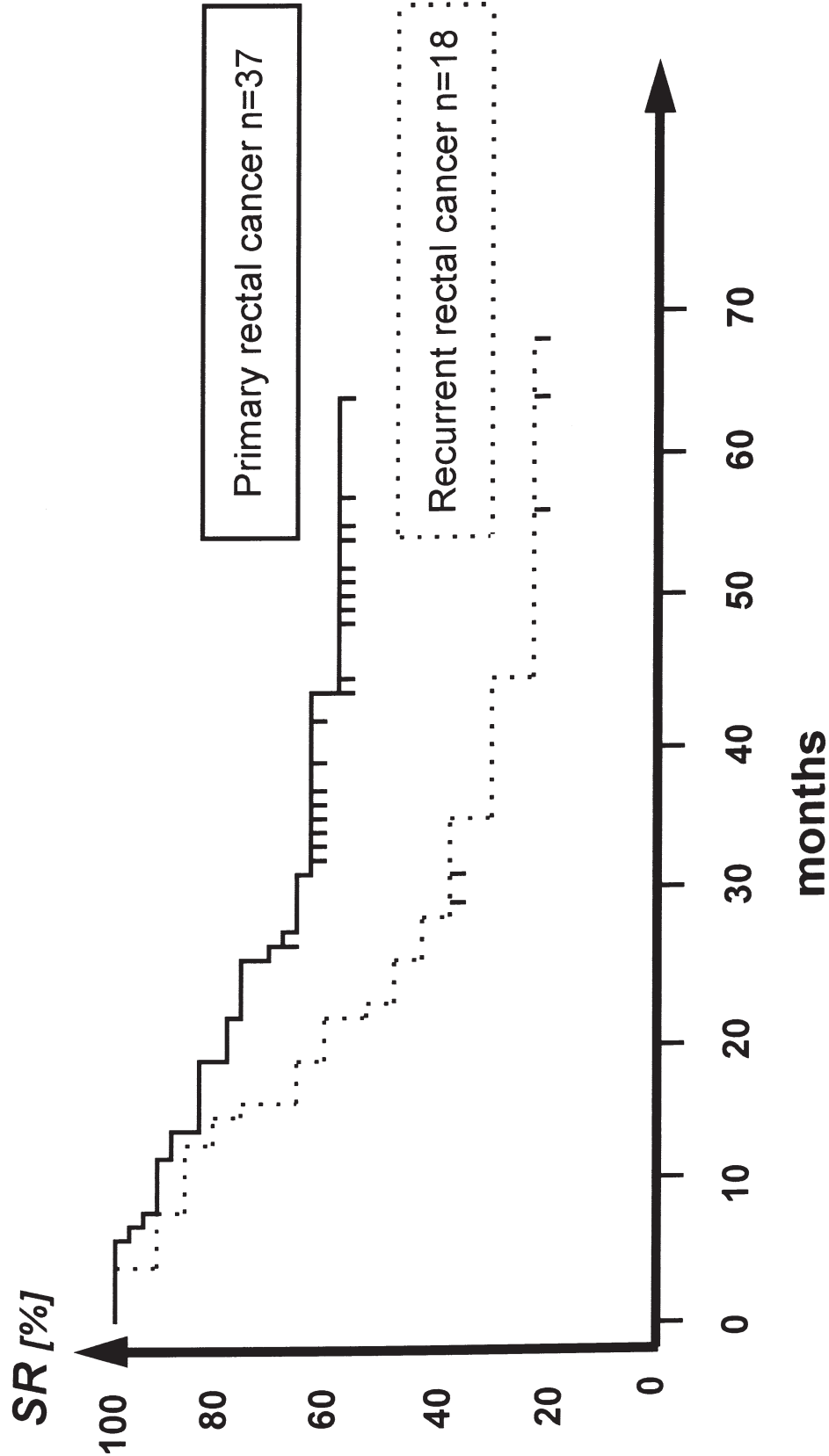
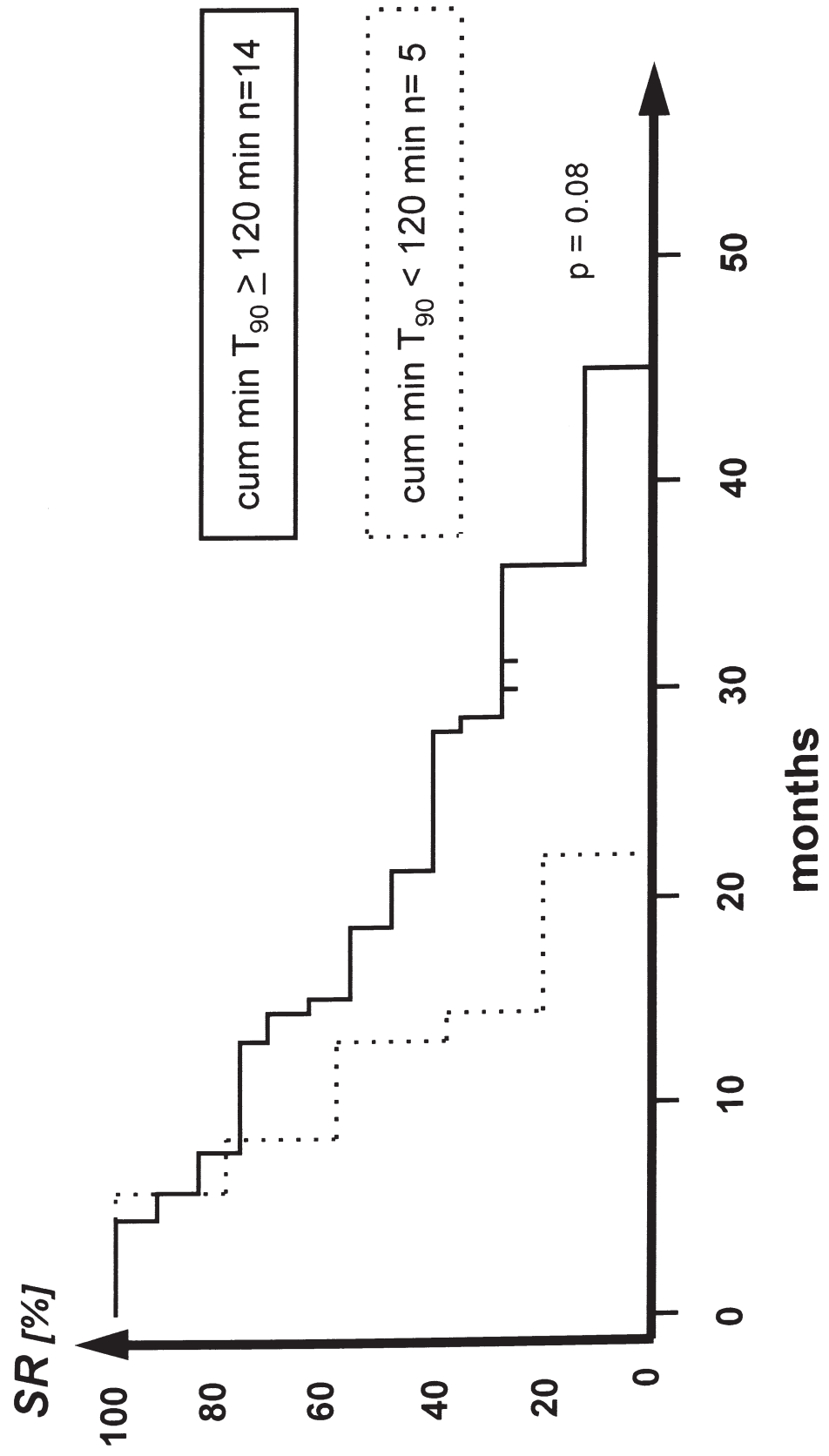


figure 4: Overall survival in non resectable rectal cancer according to (cum min T_{90})



Kapitel V

Rationale for Using Invasive Thermometry for Regional Hyperthermia of Pelvic Tumors

**P. Wust, J. Gellermann, Chr. Harder, W. Tilly, B. Rau, S. Dinges, P. Schlag, V.
Budach, R. Felix**

***International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (1998)
41:1129–1137***

Kapitel VI

Magnetresonanztomographie und Endosonographie beim präoperativen Staging fortgeschrittener Rektumkarzinome nach Hyperthermoradiochemotherapie

**R.-J. Schröder, W. Pegios, M. Hünerbein, T. J. Vogl, N. Hidajat, J. Gellermann,
P. Wust, B. Rau, P. Schlag, R. Felix**

Fortschr. Röntgenstr. (1997) 166:199–205

Magnetresonanztomographie und Endosonographie beim präoperativen Staging fortgeschrittener Rektumkarzinome nach Hyperthermoradiochemotherapie

R.-J. Schröder, W. Pegios, M. Hünerbein, T. J. Vogl, N. Hidajat, J. Gellermann, P. Wust, B. Rau, P. Schlag, R. Felix

Strahlenklinik und Poliklinik (Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Roland Felix) Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
Chirurgische Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. Peter Schlag) Robert-Rössle-Klinik Berlin Buch

Zusammenfassung. Ziel: Vergleich der diagnostischen Aussagekraft von Endosonographie (ES) und MRT für das Staging nach präoperativer Hyperthermoradiochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom. **Methodik:** 30 Patienten wurden prospektiv mittels der MRT und ES nach Hyperthermoradiochemotherapie untersucht und die Ergebnisse mit dem histopathologischen Befund korreliert. **Ergebnisse:** Ein korrektes T-Staging ergab sich MR-tomographisch in 47% und endosonographisch in 53% der Fälle. Bei ähnlicher Treffsicherheit von MRT und ES bei den Stadien T₀ und T₁ zeigte sich im Stadium T₂ eine Treffsicherheit von 63% gegenüber 73% (MRT/ES), bezüglich eines perirektalen Infiltrationsnachweises von 70% für beide Methoden, bezüglich einer Nachbarorganinfiltration von 90% gegenüber 87% und hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls von 63% gegenüber 63%. **Schlussfolgerungen:** MRT und ES sind trotz eingeschränkter Zuverlässigkeit nach Hyperthermoradiochemotherapie für die Operationsplanung von Nutzen. Die Körperspulen-MRT scheint trotz der besseren Nahauflösung der ES beim posttherapeutischen Staging nicht wesentlich unterlegen und bei der Beurteilung der Nachbarorganinfiltration sogar vorteilhafter.

Schlüsselwörter: Rektumkarzinom – Magnetresonanztomographie – Endorektalsonographie – Hyperthermie – Radiochemotherapie

MRI and endosonography in preoperative staging of advanced rectal carcinomas after hypothermoradiochemotherapy. Purpose: Comparison of diagnostic accuracy of staging of endorectal sonography (ES) and body coil MRI after preoperative hyperthermoradiochemotherapy in patients with advanced rectal cancer. **Methods:** Prospective analysis of MRI and ES in 30 patients after hyperthermoradiochemotherapy and correlation with histopathological patterns. **Results:** T-staging by MRI was correct in 47% and by ES in 53% of the cases. Despite similar accuracy of staging in T₀- and T₁-tumours, we found different accuracies concerning T₂-tumour staging about 63% versus 73% (MRI/ES), concerning perirectal infiltration 70% for both techniques, concerning invasion of adjacent organs 90% versus 87%, and concerning lymph node metastases without respect to the N-stage 63% versus 63%. **Conclusion:** Both imaging modalities provide useful information for operation planning despite limited accuracy after hyperthermoradiochemotherapy. The body coil MRI does not seem to be severely

inferior to ES in posttherapeutic staging, despite better contour line imaging by ES. With respect to the determination of invasion of other organs, MRI seems to be more useful.

Key words: Rectal cancer – Magnetic resonance imaging – Endorectal sonography – Hyperthermy – Radiochemotherapy

Einleitung

Die hohe Lokalrezidivrate, die sich zwischen 19 und 24% bewegen soll, stellt ein wesentliches therapeutisches Problem bei der chirurgischen Rektumkarzinomtherapie dar [26]. Häufig ist auch eine radikale primäre Resektion aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht möglich, so daß Tumorteile verbleiben müssen. Als additive Therapie steht die Hyperthermie in Kombination mit einer Radio- und/oder Chemotherapie zur Verfügung [2,7,16]. Die zytotoxische Eigenwirkung der Hyperthermie speziell bei radioresistenten, hypoxischen Tumorzellsubpopulationen und die Steigerung der Effektivität einer antitumorösen Chemo- und Radiotherapie ist bereits seit längerem bekannt [1]. Bisher stand als Standardtherapie die postoperative Radiochemotherapie im Vordergrund [25]. Es gibt klinische Hinweise, die eine präoperative kombinierte Behandlung noch günstiger erscheinen lassen [18]. Dabei kann die Hyperthermie die lokale Wirksamkeit erhöhen. Bei einem präoperativen Regime sind die Anforderungen an die diagnostischen Verfahren hoch. Sie umfassen ein präzises Staging vor Therapiebeginn, Informationen für die Therapieplanung sowie im besonderen Maße eine Beurteilung des Therapieerfolges präoperativ. In diesem Zusammenhang kam die dynamische MRT wegen der zumindest partiellen Korrelation der erreichbaren Temperaturen mit der Tumorperfusion zur Anwendung [22]. Neuere Verfahren wie die MRT unter Einsatz der Endorektalspule [21] sind nicht überall verfügbar bzw. insbesondere prätherapeutisch nicht immer anwendbar wegen der Verletzungsgefahr des tumorös infiltrierten Gewebes bei hochgradig stenosierenden Rektumtumoren. Ziel unserer Studie war der Vergleich der diagnostischen Relevanz der Körperspulen-MRT bei der präoperativen Evaluierung des Ergebnisses der kombinierten Hyperthermoradiochemotherapie und die Korrelation der MR-tomographischen Befunde mit den endosonographischen, operativen und histologischen Ergebnissen.

Patienten und Methodik

Es wurden prospektiv die MRT- und Endosonographieuntersuchungen des inferioren Beckens von 30 Patienten ausgewertet, die sich wegen eines primären fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (28 Patienten) oder eines postoperativen Rektumkarzinomrezidivs (zwei Patienten) in unserer Strahlenklinik einer Hyperthermoradiochemotherapie unterzogen hatten. Diese Patienten wurden zwischen Januar 1992 und Februar 1996 MR-tomographisch in der Strahlenklinik des Virchow-Klinikums Berlin bzw. endosonographisch in der Robert-Rössle-Klinik Berlin präoperativ nach abgeschlossener Radiochemotherapie untersucht. Anschließend erfolgte im Rahmen der operativen Tumoresektion eine pathohistologische Gewebsanalyse, die als Goldstandard gewertet wurde. Mit Ausnahme von zwei Patienten wurden in allen Fällen auch prätherapeutische MRT und Endosonographien durchgeführt, jedoch wurde wegen des fehlenden histopathologischen Stagings als Goldstandardvergleichsmethode auf eine statistische Auswertung verzichtet. Aus früheren Untersuchungen ist die hohe Treffsicherheit der prätherapeutischen Endosonographie bekannt, wie bereits oben erwähnt.

Für die MRT-Untersuchung wurden zwei Magnetresonanztomographen des Typs Magnetom SP 63 (Siemens AG) mit 1,5 Tesla Magnetfeldstärke verwendet. Es erfolgte eine axiale lückenlose native Schichtung in T₁- (Echozeit T_E = 15 ms, Repetitionszeit T_R = 700 ms), T₂- (T_E = 90 ms, T_R = 2700 ms) und protonendichtegewichteter (T_E = 15 ms, T_R = 2700 ms) Spin-Echo-Sequenz. Die Schichtdicke betrug 4 mm in der T₁- und 6 mm in der T₂- und Protonendichte-Gewichtung. Anschließend wurde nach intravenöser Gabe von 0,1 mmol/kg KG eines Gd-DTPA-haltigen Kontrastmittels eine T₁-gewichtete Sequenz in axialer und sagittaler 4-mm-Schichtung (T_E = 15 ms, T_R = 700 ms) sowie als axiale fettsaturierte Sequenz (T_E = 15 ms, T_R = 500 ms) durchgeführt. Die Matrix betrug 256 × 512 bei einem Meßfeld von 400 mm.

Für die endorektale Sonographie wurde ein Ultraschallgerät des Typs Compison 530 (Kretz-Technik) mit 7,5- bzw. 10,0-MHz-Sonden in Standardtechnik verwendet.

Beim gesamten oben genannten Patientengut wurden prospektiv unabhängig durch drei Radiologen die MRT-Bilder befundet und diese Beurteilungen mit den Ergebnissen von Endorektalsonographie und histologischer Analyse nach ebenfalls unabhängiger Beurteilung dieser Untersuchungen durch einen erfahrenen Chirurgen bzw. Pathologen verglichen. Die T-Stagingkriterien orientierten sich an den UICC-Kriterien, wobei die auflösungsbedingte Limitation zu den in Tab. 1 aufgeführten MRT-Stagingkriterien führte. Es wurde versucht, metastasensuspikte Lymphknoten durch zentrale Nekrosen, Kontrastmittelverhalten und Größe zu erkennen, jedoch ergaben sich in der Praxis keine eindeutigen MRT-Differenzierungsmerkmale zu reaktiven Lymphknoten. Bei unterschiedlichen Stagingergebnissen der drei Radiologen wurde das von der Mehrheit gewählte Tumorstadium als definitives Ergebnis festgelegt. Diese Situation trat bei je einem T₃-, N₁- bzw. N₂-Stadium auf, die von jeweils einem Radiologen als T₂-, N₂- bzw. N₁-Stadium gewertet wurden.

Die regionale Radiotherapie erstreckte sich über minimal 14 Tage bei einer applizierten Dosis von 18 Gy und

Tab. 1 T-Klassifikation bei Rektumkarzinomen. Umsetzung der histopathologischen UICC-T-Staging-Kriterien (Theorie) in bildmorphologische Körperspulen-MRT-Kriterien (Praxis) unter Berücksichtigung der limitierten räumlichen Auflösung.

Stadium	Definition gemäß UICC	In dieser Studie verwendete MRT-Differenzierungskriterien
T ₀	kein Anhalt für Primärtumor	kein Anhalt für Primärtumor
T ₁	Submukosainfiltration	Tumornachweis bei fehlender Muscularis-propria-Infiltration
T ₂	Muscularis-propria-Infiltration	Muscularis-propria-Infiltration
T ₃	Infiltration von Subserosa oder nicht peritonealisiertem perirektalen Gewebe	Infiltration von nicht peritonealisiertem perirektalen Gewebe
T ₄	viszerales Peritoneum perforiert oder direkte Nachbarorganinfiltration	direkte Nachbarorganinfiltration

maximal 86 Tage bei 61 Gy, in der Regel mit begleitender Chemotherapie vom 1. bis 5. und 22. bis 26. Tag. Verwendet wurde der phasengesteuerte Ringapplikator Sigma-60 des Systems BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, Utah, USA). Die Lokalisation der Tumorkatheter erfolgte intraluminäal im Rektum mit computertomographischer Lagedokumentation. Die Temperatur-Zeit-Kurven an spezifischen Meßpunkten und entlang der Katheter wurden in Zeitintervallen von 5 bis 15 Minuten mittels eines thermischen Aufzeichnungssystems registriert. Anfangs wurde eine mittlere Energie von 400–600 Watt appliziert. Die intratumoröse Zieltemperatur lag über 42 °C.

Ergebnisse

Bei 30 Patienten (25 männlich, 5 weiblich, Alter $x = 43,5 \pm 13,9$ Jahre) wurden im Anschluß an die präoperative MRT und Endosonographie (ES) nach abgeschlossener Radiochemotherapie folgende Tumorstadien nach UICC (International Union Against Cancer) histopathologisch gesichert: Stadium T₀ bei 4 (= 13%), T₁ bei 3 (= 10%), T₂ bei 7 (= 23%), T₃ bei 11 (= 37%) und T₄ bei 5 (= 17%), N₀ bei 17 (= 57%), N₁ bei 6 (= 20%), N₂ bei 2 (= 7%) und N₃ bei 5 (= 17%) der Patienten. Beim unabhängigen Staging mittels der oben genannten bildgebenden Verfahren ergab sich MR-tomographisch ein korrektes T-Staging in 47%, endosonographisch in 53% der Fälle. Sowohl bei der ES als auch bei der MRT wichen 20% der Befunde (6 Patienten) um mehr als ein T-Stadium vom später histologisch gesicherten Stadium ab. Eine Abweichung um drei T-Stadien ergab sich jedoch nur bei der ES (13%, 4 Patienten) (Tab. 2). Beide Verfahren führten häufiger zu einem Über- als zu einem Unterstaging (MRT: Verhältnis von 11 : 5, ES: von 11 : 3).

Bezüglich der Einschätzung des metastatischen Lymphknotenbefalls lag bei beiden Verfahren in der Hälfte der Fälle ein korrektes Staging vor, wobei bei der MRT das Over-, bei der ES das Unterstaging überwog (MRT: Verhältnis von 9 : 6, ES: von 6 : 9). Zu einer Abweichung um mehr als ein N-Stadium kam es bei MRT und ES ähnlich häufig (MRT: 5 Patienten, ES: 4 Patienten) (Tab. 3).

Tab. 2 Ausmaß des posttherapeutischen Über- bzw. Unterstaging (Goldstandard: Histopathologisches Staging). Bildmorphologisches T-Stadien-Fehlstaging in MRT und Endosonographie.

T-Staging	Magnetresonanztomographie	Endosonographie
Überstaging um	0 (0%)	3 (10%)
– 3 T-Stadien	6 (20%)	2 (7%)
– 2 T-Stadien	5 (17%)	6 (20%)
– 1 T-Stadium		
korrektes Staging	14 (47%)	16 (53%)
Unterstaging um	0 (0%)	1 (3%)
– 3 T-Stadien	0 (0%)	0 (0%)
– 2 T-Stadien	5 (17%)	2 (7%)
– 1 T-Stadium		
Summe	30 (100%)	30 (100%)

Tab. 3 Ausmaß des posttherapeutischen Über- bzw. Unterstaging (Goldstandard: Histopathologisches Staging). Bildmorphologisches N-Stadien-Fehlstaging in MRT und Endosonographie.

N-Staging	Magnetresonanztomographie	Endosonographie
Überstaging um	1 (3%)	0 (0%)
– 3 N-Stadien	1 (3%)	0 (0%)
– 2 N-Stadien	7 (23%)	6 (20%)
– 1 N-Stadium		
korrektes Staging	15 (50%)	15 (50%)
Unterstaging um	2 (7%)	3 (10%)
– 3 N-Stadien	1 (3%)	1 (3%)
– 2 N-Stadien	3 (10%)	5 (17%)
– 1 N-Stadium		
Summe	30 (100%)	30 (100%)

Tab. 4 Validität der posttherapeutischen MRT und Endosonographie bezüglich der korrekten Stadieneinschätzung (Tumorausdehnung/Lymphknotenmetastasen) gemäß der TNM-Klassifikation.

Stadium	Sensitivität		Spezifität		Treffericherheit	
	MRT	ES	MRT	ES	MRT	ES
T ₀	0,00	0,25	1,00	0,96	0,87	0,87
T ₁	0,33	0,00	1,00	1,00	0,93	0,90
T ₂	0,43	0,29	0,70	0,87	0,63	0,73
T ₃	0,64	0,91	0,58	0,58	0,60	0,70
T ₄	0,60	0,60	0,96	0,92	0,90	0,87
N ₀	0,53	0,65	0,77	0,62	0,63	0,63
N ₁	0,83	0,67	0,75	0,63	0,77	0,63
N ₂	0,50	0,00	0,82	0,96	0,80	0,90
N ₃	0,00	0,00	0,96	1,00	0,80	0,83

MRT = Magnetresonanztomographie, ES = Endorektale Sonographie
(n = 30 Patienten)

Die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der einzelnen bildgebenden Verfahren bezogen auf die Evaluierung des jeweils zutreffenden T- und N-Stadiums sind Tab. 4 zu entnehmen. Für den Nachweis einer perirektalen Tumordinfiltration ergab sich eine Sensitivität von 81%/94% (MRT/ES), eine Spezifität von 57%/43%, eine positive Korrektheit von 68%/65%, eine negative Korrektheit von 73%/86% und eine Treffsicherheit von 70%/70% (Tab. 5). Bezüglich der Nachbarorganinfiltration fanden sich folgende Ergebnisse: Sensitivität 60%/60%, Spezifität 96%/92%, positive Korrektheit 75%/60%, negative Korrektheit 92%/92%, Treffsicherheit 90%/87% (Tab. 5). Für das Vorliegen eines metastatischen Lymphknotenbefalls ohne Berücksichtigung des N-Stadiums ergab sich folgendes: Sensitivität 77%/62%, Spezifität 53%/65%, positive Korrektheit 56%/57%, negative Korrektheit 75%/69%, Treffsicherheit 63%/63% (Tab. 5).

Tab. 5 Kriterienbezogene Validität (MRT – Endosonographie).

n = 30 Patienten	MRT	Endosonographie
Vorliegen einer perirektalen Tumordinfiltration		
Sensitivität	0,81	0,94
Spezifität	0,57	0,43
positive Korrektheit	0,68	0,65
negative Korrektheit	0,73	0,86
Treffsicherheit	0,70	0,70
Vorliegen einer Nachbarorganinfiltration		
Sensitivität	0,60	0,60
Spezifität	0,96	0,92
positive Korrektheit	0,75	0,60
negative Korrektheit	0,92	0,92
Treffsicherheit	0,90	0,87
Vorliegen eines metastatischen Lymphknotenbefalls		
Sensitivität	0,77	0,62
Spezifität	0,53	0,65
positive Korrektheit	0,56	0,57
negative Korrektheit	0,75	0,69
Treffsicherheit	0,63	0,63

Tab. 6 Kriterienbezogene Signifikanz der Unterschiede zwischen MRT und ES (Endosonographie) im Chi-Quadrat-Test für alle Kriterien: $p > 0,05$ (n = 30 Patienten).

beurteiletes Kriterium	gemäß Histologie	MRT	Endosonographie
Vorliegen einer perirektalen Tumordinfiltration	richtig beurteilt	21	21
	falsch beurteilt	9	9
Vorliegen einer Nachbarorganinfiltration	richtig beurteilt	27	26
	falsch beurteilt	3	4
Beurteilung des T-Stadiums	richtig beurteilt	14	16
	falsch beurteilt	16	14
Vorliegen eines metastatischen Lymphknotenbefalls	richtig beurteilt	19	19
	falsch beurteilt	11	11
Beurteilung des N-Stadiums	richtig beurteilt	15	15
	falsch beurteilt	15	15

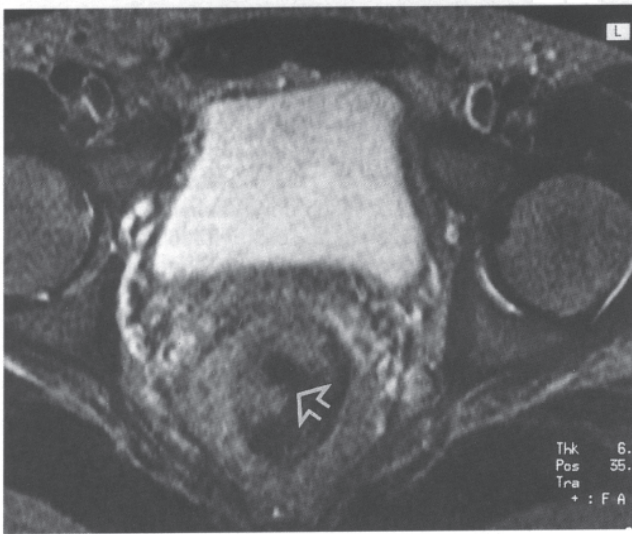


Abb. 1a Karzinom der rechten ventrolateralen Rektumwand mit perirektaler Fettgewebsinfiltration vor Therapieeinleitung. Hyperintense Tumordarstellung in der MRT in der T₂-Gewichtung (T_R 2700 ms, T_E 90 ms, 6 mm Schichtdicke) im Vergleich zur übrigen Rektumwand. Keine scharfe Abgrenzung zum perirektalen Fettgewebe (T₃).

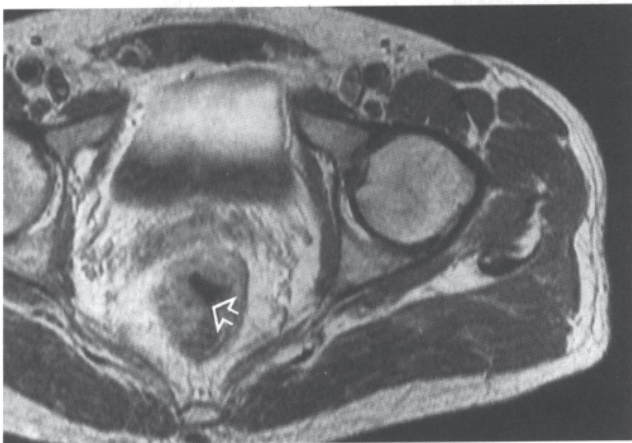


Abb. 1c Deutliche Kontrastmittelanreicherung in der T₁-Gewichtung (T_R 700 ms, T_E 15 ms, Schichtdicke 4 mm) im Tumorbereich. Ventrale und rechts laterale Wandunschärfe jetzt deutlicher erkennbar.

Signifikante Unterschiede zwischen MRT und ES bezüglich der Korrektheit der kriterienbezogenen Aussagen fanden sich nicht ($p > 0,05$ im Chi-Quadrat-Test) (Tab. 6).

Bildmorphologisch fand sich MR-tomographisch sowohl beim Vorliegen von Resttumorgewebe als auch bei Tumorfreiheit eine Unterbrechung der Grenzkonturen der Rektumwandschichten. Bei noch vorhandenem T₃-Resttumorgewebe lag jedoch stets eine perirektale Fettsignalminderung in der nativen T₁-Gewichtung vor. Ebenso zeigte sich nahezu in allen Fällen eine Hyperintensität im Tumornachbargewebe in der T₂-gewichteten nativen und im perirektalen Fettgewebe in der fettsaturierten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. Lag ein Freiraum zwischen Nachbarorganen und Tumor vor, war eine Tumordinfiltration jener auszuschließen. Die Irregularität der Rektumwandbegrenzung mit feinzahnigen Ausläufern in die

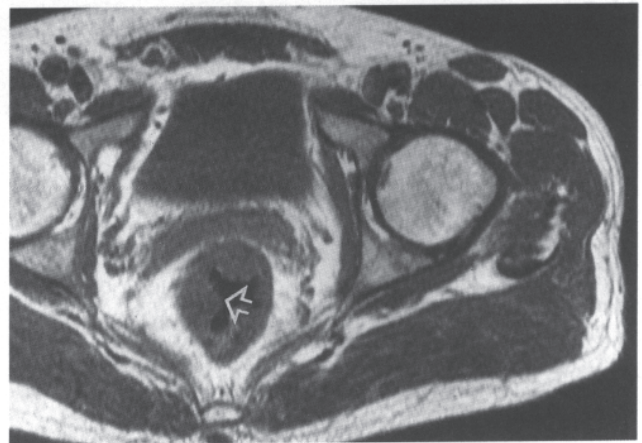


Abb. 1b In der nativen T₁-Gewichtung (T_R 700 ms, T_E 15 ms, Schichtdicke 4 mm) Isointensität zur übrigen Rektumwand. Leichte ventrale Rektumwandunschärfe sowie Wandverdickung im Tumorbereich.

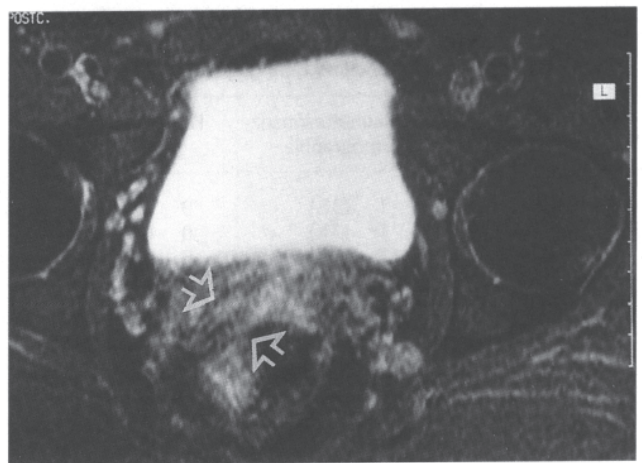


Abb. 1d In der fettsaturierten Sequenz (T_R 500 ms, T_E 15 ms, Schichtdicke 4 mm) klare Abgrenzbarkeit der ventral und rechts lateral betonten Tumorknoten und Nachweis der perirektalen Fettgewebsinfiltration.

Umgebung korrelierte nur in zwei Dritteln der Fälle mit einer Tumordinfiltration. Bei T₁- und T₂-Tumoren wurde als Differenzierungskriterium MR-tomographisch eine verstärkte, irregulär umschriebene Kontrastmittelaufnahme der an die Submukosa grenzenden Muskularis verwendet. Das endosonographische Kriterium des direkten Tumoreinbruchnachweises bzw. der Irregularität der Submukosa-Muskularis-Grenzkontur erschien MR-tomographisch wegen der zu geringen Auflösung der Körperspule nicht ausreichend zuverlässig.

Diskussion

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, die sich einer präoperativen Hyperthermoradiochemotherapie unterzogen haben, ist ein möglichst exaktes präoperatives Reststaging für die Planung des operativen Vorgehens wünschenswert. Während beim Vorliegen von Fernmetastasen eine palliative lokale Resektion angestrebt wird [6], wird bei Rektumkarzinomen ohne nachweisbare Metastasen vorrangig die abdominoperineale Resektion [4] oder, in Abhängigkeit



Abb. 2a In der MRT nach Abschluß der Hyperthermoradiochemotherapie in der T₂-Gewichtung Abnahme der Ausdehnung der Hyperintensität im Tumorbereich, jedoch Zunahme der Hyperintensität der übrigen Mukosa, insbesondere links lateral, und des Perirektalgewebes durch Ödematisierung (T₁).

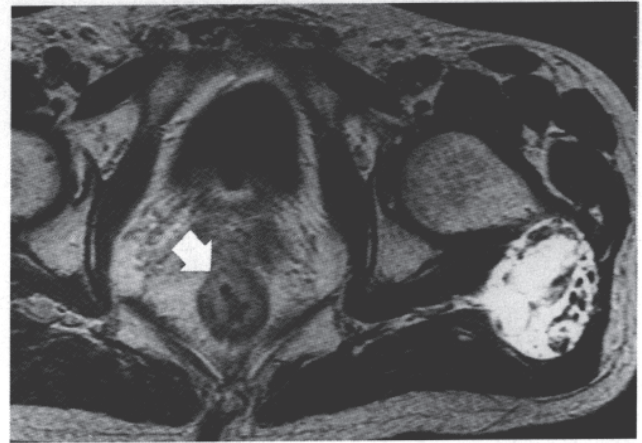


Abb. 2b In der kontrastverstärkten T₁-Gewichtung ist die signalarme Muscularis propria in ihren äußeren Anteilen wieder vollständig darstellbar (fehlende perirektale Infiltration).

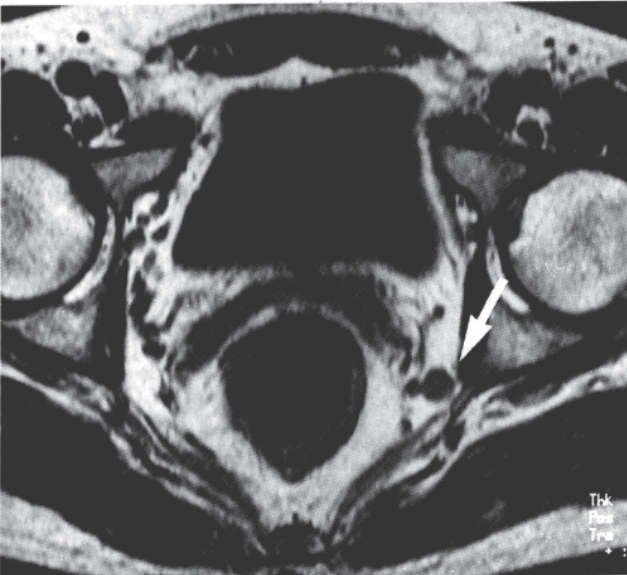


Abb. 3a In der nativen T₁-Gewichtung signalarmer Lymphknoten von knapp 1 cm Durchmesser links pararektal.

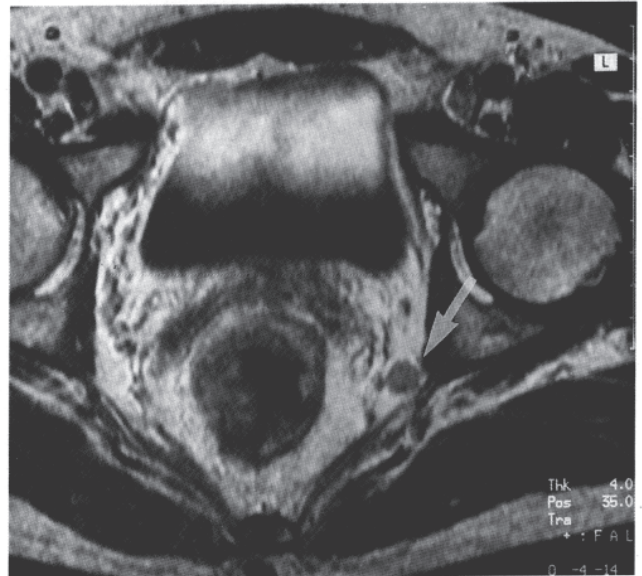


Abb. 3b Deutliche Anreicherung des metastasensuspekten Lymphknotens in der kontrastverstärkten T₁-Gewichtung.

von der Tumorausdehnung, eventuell die lokale Vollwandresektion [9] bzw. die tiefe anteriore Rektumresektion [15,20] erwogen.

Die Sensitivität der CT bezüglich der Infiltration des perirektalen Gewebes soll prätherapeutisch zwischen 48% und 74% [14,17,19] bei einer Spezifität von 53% (19) liegen, die der endorektalen Sonographie (ES) bei 67% bei einer Spezifität von 77% [19]. Bezüglich des Lymphknotenstaging seien insbesondere die Sensitivitäten mit 50% (ES) bzw. 27% (CT) gering, während die Spezifitäten bei 92% (ES) bzw. 88% (CT) liegen [19].

Für die ES ergab sich ein korrektes T-Staging in ca. 90% und ein korrekter Lymphknotenbefallsnachweis in 80% der Fälle

[10]. Nach Radiatio führte die ES in 42% zum T-Überstaging, in 26% zum N-Überstaging und in 6% zum N-Unterstaging bei einer Treffsicherheit von 58% (T-Stadium) bzw. 68% (N-Stadium) [8].

Die MRT unter Einsatz einer Körperspule soll prätherapeutisch allenfalls gering sensitiver und spezifischer als die CT sein [3,11] bei einer Treffsicherheit von nur 60% [14]. Es wurden auch Ergebnisse mit falsch positiver Nachbarorganinfiltrationsangabe in der MRT bei 8 von 15 Patienten dokumentiert mit nur in zwei von 7 Fällen korrekt positivem Lymphknotenmetastasennachweis [9].

Fast alle vorgenannten Studien beziehen sich jedoch auf das prätherapeutische Staging, während dieses in unserer Studie

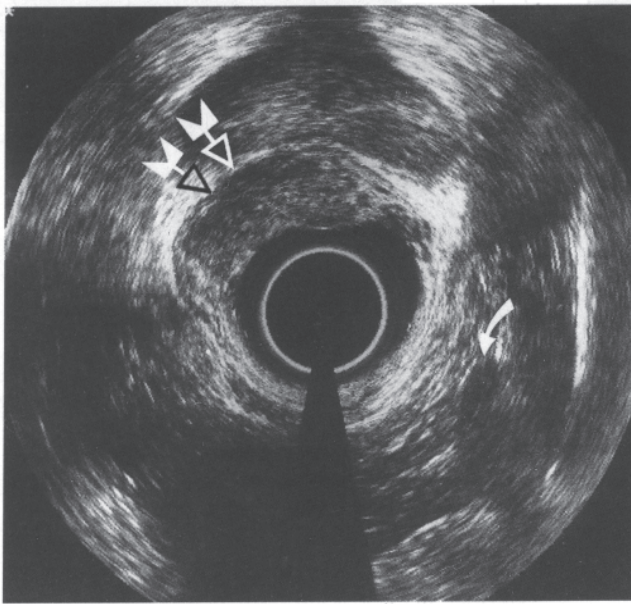


Abb. 4 Endosonographie bei demselben Patienten (andere Schichthöhe) prätherapeutisch. Tumorpenetration durch echoarme Muscularis propria und echoreiche Serosa (T_3) (Pfeile). Lymphknoten von knapp 1 cm Durchmesser rechts pararektal (gebogener Pfeil).

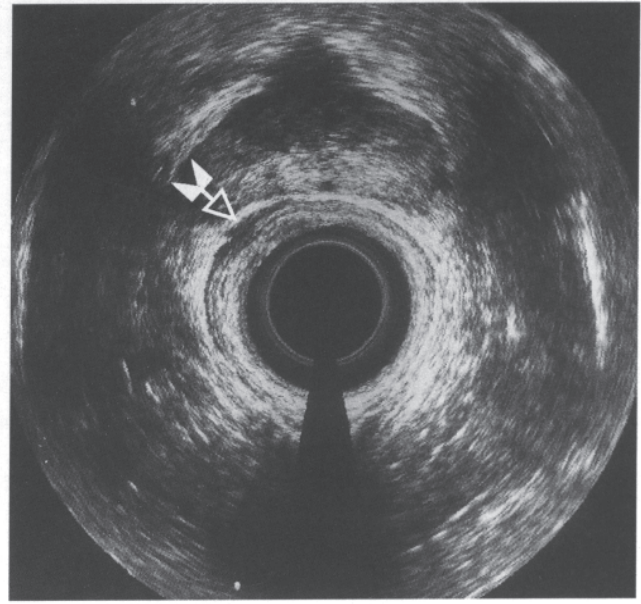


Abb. 5 Posttherapeutisch endosonographisch kein Anhalt mehr für eine Umgebungsinfiltration. Posttherapeutische Gewebsödematissierung (T_1).

nach der präoperativen Hyperthermoradiochemotherapie erfolgte.

Hierbei wird die Stadieneinteilung erschwert durch die schwierige Differenzierung noch vorhandener tumoröser Infiltrationen und des posttherapeutischen Ödems beim Vorliegen von Schichtgrenzenunterbrechungen in der Rektumwand, wobei eine relativ homogen erhöhte Kontrastmittelanreicherung mit feinzahnigen Ausläufern in die Umgebung besonders in der fettsaturierten T_1 -Gewichtung jedoch eher für eine Tumordinfiltration spricht. Trotz dieser Schwierigkeiten kann die MRT bei der Bestimmung des Effektes der präoperativen Radiotherapie bei Rektumkarzinomen, insbesondere zum Nachweis der Tumolvolumenreduktion, nützlich sein [5]. Als MRT-Kriterien für die Infiltration berücksichtigten wir unter anderem eine perirektale Fettsignalminde- rung in der nativen T_1 -Gewichtung, eine zusätzliche Signalanhebung in der T_2 -Gewichtung im Tumornachbargewebe und eine Hyperintensität in der fettsaturierten Sequenz nach Kontrastmittelgabe im perirektalen Fettgewebe. Gleiche Kriterien sind auch für die Diagnose einer Nachbarorganinfiltration verwendet worden. Wichtig ist auch das Vorliegen oder Fehlen eines Freiraumes zwischen Nachbarorganen und Tumor sowie die Irregularität der Rektumwandbegrenzung, Faszienverdickung, Inhomogenität des perirektalen Fettgewebes, Präsakralraumveränderungen und alleinige T_2 -Signal- erhöhungen sind als spezifische Kriterien nicht geeignet [8,25]. Diese Veränderungen steigern zwar die Sensitivität der MRT, nicht aber ihre Spezifität gegenüber der CT [25]. Sie spiegeln vor allem eine Hypervaskularisation und Ödematisierung des Gewebes wider. Während eine feine retikuläre Kontrastmittelaufnahme im Beckenbodenbereich pararektal zwar prätherapeutisch häufig mit einer intraoperativ festgestellten Lymphangiosis carcinomatosa korreliert, ist diese Konfiguration posttherapeutisch im Verlauf meist rückläufig und somit vorrangig als therapiebedingte interstitielle Ödematisierung

zu interpretieren. Prätherapeutisch infiltrierte Beckenbodenmuskulatur, die posttherapeutisch weiterhin unscharfe Konturen im ehemaligen Infiltrationsbereich und eine im Vergleich zum übrigen im Bestrahlungsfeld gelegenen Muskelgewebe stärker erhöhte Kontrastmittelanreicherung aufweist, ist als dringend resttumorsuspekt zu werten.

Erhebliche Schwierigkeiten bereitet insbesondere auch das Staging des metastatischen Lymphknotenbefalls, da Lymphknoten erst ab 3 mm beurteilbar und bezüglich ihrer Binnenstruktur allgemein nur schwer unterscheidbar sind (z.B. ES: echoreich = unspezifische Entzündung, echoarm = Metastase [13]).

In unserer Studie waren die MRT und die ES bezüglich der Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bei der Erfassung der T-Stadien nur partiell verschieden, wobei kleine Unterschiede wegen der noch geringen Fallzahl nicht überbewertet werden dürfen. Leicht überlegen erschien die MRT bezüglich Spezifität und Treffsicherheit bei Vorliegen eines T_4 -Resttumors, vorrangig aufgrund der Reichweitenlimitation der ES, unterlegen hingegen beim Stadium T_3 bezüglich Sensitivität und Treffsicherheit, wohl wegen der besseren Nahauflösung der ES (Tab. 4 u. 5). Die ES war der MRT im Stadium T_0 bezüglich der Sensitivität, im Stadium T_1 bezüglich der Treffsicherheit und im Stadium T_2 bezüglich der Spezifität und Treffsicherheit überlegen, die MRT der ES bei T_0 -Tumoren in der Spezifität, bei T_1 -Tumoren in der Sensitivität und Treffsicherheit und bei T_2 -Tumoren in der Sensitivität (Tab. 4). Die geringen Unterschiede bei kleiner Fallzahl lassen die beiden Verfahren jedoch als nahezu gleichwertig trotz besserer Nahauflösung der ES erscheinen, vorrangig bedingt durch die posttherapeutischen ödematösen und fibrotischen Veränderungen der Rektumwand ohne sichere Differenzierbarkeit des Tumorbefalls der einzelnen Wandschichten, die jedoch der Auflösungsfähigkeit der MRT-Körperspule ohnehin meist entgeht. Beim Lymphknotenstaging wies die statistische Analyse auf eine leicht höhere

Sensitivität der MRT bei allerdings gegenüber der ES leicht reduzierter Spezifität hin, so daß keine wesentliche Überlegenheit eines der Verfahren erkennbar war (Tab. 4 u. 5). Tab. 6 bestätigt den fehlenden Unterschied zwischen beiden Verfahren bezüglich der Diagnosekorrektheit hinsichtlich sämtlicher relevanten Beurteilungskriterien ($p > 0,05$).

Schlußfolgernd ist zu vermerken, daß trotz der besseren Nahaufklärung der ES die Körperspulen-MRT wegen der posttherapeutischen Veränderungen nicht wesentlich unterlegen ist. In der Differenzierung der Nachbarorganinfiltration scheint sie sogar geringe Vorteile aufzuweisen. Beide Verfahren sind nur eingeschränkt zuverlässig nach Radiochemotherapie, liefern aber dennoch für die Operationsplanung wertvolle Informationen. Während die Tumordinfiltrationstiefe mit beiden Verfahren in etwa der Hälfte der Fälle korrekt eingeschätzt, im übrigen das T-Stadium meist überschätzt wird und die Treffsicherheit des perirektalen und Nachbarorganinfiltrationsnachweises bei mindestens 70% liegt, ist die Vorhersage des Lymphknotenbefalls unzuverlässiger, da verlässliche Differenzierungskriterien fehlen. Hier kann dem Chirurgen allenfalls bei Durchmesser über 8 mm ein relativ zuverlässiger Hinweis auf einen Befall bzw. bei über 3 mm maximalem Durchmesser auf die Lokalisation zu inspizieren der Lymphknoten gegeben werden.

Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die bessere räumliche Auflösung von Oberflächenspulen, insbesondere Phased-array-Spulen, bei Patienten, deren Lokalsituation eine Endorektalspulenapplikation nicht zuläßt, zu einem zuverlässigeren posttherapeutischen Staging als bei der ES und der Körperspulen-MRT führt, obwohl die höhere räumliche Auflösung der ES gegenüber der Körperspulen-MRT in der vorliegenden Studie kaum Vorteile erbrachte.

Literatur

- ¹ Barlogie, B., D. M. Corry, B. Drewinko: In vitro hyperthermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammine platinum (II) and mitomycin C. *Cancer Res.* 40 (1980) 1165–1168
- ² Berodov, B. A., G. Z. Menteshashvili: Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int. J. Hyperthermia* 6 (1990) 881–890
- ³ Butch, R. J., D. D. Stark, J. Wittenberg, J. E. Tepper, S. Saini, J. F. Simeone, P. R. Mueller, J. T. Ferrucci: Staging rectal cancer by MR and CT: *Amer. J. Roentgenol.* 146 (1986) 1155–1160
- ⁴ Curley, S. H., M. S. Roh, T. A. Rich: Surgical therapy of early rectal carcinoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Amer.* 3 (1989) 87–101
- ⁵ De Lange, E. E., R. E. Fechner, C. A. Saulding, S. B. Edge: Rectal carcinoma treated by preoperative irradiation: MR imaging and histopathologic correlation. *Amer. J. Roentgenol.* 158 (1992) 287–292
- ⁶ Dwight, R. W., G. A. Higgins, A. Keehn: Factors influencing survival after resection in cancer of the colon and rectum. *Amer. J. Surg.* 117 (1969) 512–518
- ⁷ Estes, N. C., J. G. Morphis, N. B. Hornback, W. R. Jewell: Intraarterial chemotherapy and hyperthermia for pain control in patients with recurrent rectal cancer. *Amer. J. Surg.* 152 (1986) 597–601
- ⁸ Fleshman, J. W., R. J. Myerson, R. D. Fry, I. J. Kodner: Accuracy of transrectal ultrasound in predicting pathologic stage of rectal cancer before and after preoperative radiation therapy. *Dis. Colon Rect.* 35 (1992) 823–829
- ⁹ Frykholm, G., A. Hemmingsson, R. Nyman, L. Pahlman, B. Glimelius: Nonresectable adenocarcinoma of the rectum assessed by MR imaging before and after chemotherapy and irradiation. *Acta Radiol.* 33 (1992) 447–452
- ¹⁰ Glaser, F., P. Friedl, B. von Dittfurth, P. Schlag, C. Herfarth: Influence of endorectal ultrasound on surgical treatment of rectal cancer. *Europ. J. Surg. Oncol.* 16 (1990) 304–311
- ¹¹ Guinet, C., J. N. Buy, M. Ghossain, A. Sezeur, A. Mallet, J. M. Bigot, D. Vadrot, J. Ecoiffier: Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch. Surg.* 125 (1990) 385–390
- ¹² Hager, T. H., F. P. Gall, P. Hermans: Local excision of cancer of the rectum. *Dis. Colon Rect.* 26 (1983) 149–151
- ¹³ Hildebrandt, U., G. Feifel, H. P. Schwarz, O. Scherr: Endorectal ultrasound: Instrumentation and clinical aspects. *Int. J. Colorect. Dis.* 1 (1986) 203–207
- ¹⁴ Hodgman, C. G., R. L. McCarty, B. G. Wolff, G. R. May, T. H. Berquist, P. F. Sheedy, R. W. Beart jr., R. J. Spencer: Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15 T magnetic resonance imaging. *Dis. Colon Rect.* 29 (1986) 446–450
- ¹⁵ Mason, Y. A.: Transsphincteric exposure for low rectal anastomosis. *Proc. roy. Soc. Med.* 65 (1972) 974–978
- ¹⁶ Mori, M., K. Sugimachi, H. Matsuda, S. Ohno, T. Inoue, M. Nagamatsu, H. Kuwano: Preoperative hyperthermochemotherapy for patients with rectal cancer. *Dis. Colon Rect.* 32 (1989) 316–322
- ¹⁷ Moss, A. A.: Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 146 (1986) 1155–1160
- ¹⁸ Rich, T. A.: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: More on pre- or postoperative therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (1995) 547–548
- ¹⁹ Rifkin, M. D., S. M. Ehrlich, G. Marks: Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 170 (1989) 319–322
- ²⁰ Rothenberger, D. A., W. D. Wong: Rectal cancer: adequacy of surgical management. *Ann. Surg.* 17 (1985) 309–312
- ²¹ Schnall, M. D., E. E. Furth, E. F. Rosato, H. Y. Kressel: Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 190 (1994) 709–714
- ²² Sievers, K. W., H. J. Feldmann, J. Füller, M. Molls, H. Sack: Über die Wertigkeit der dynamischen MRT in der Perfusionsbeurteilung von Beckentumoren unter Hyperthermie. *Fortschr. Röntgenstr.* 159 (1993) 245–250
- ²³ Sovik, E., H. H. Lien, K. M. Tveit: Postirradiation changes in the pelvic wall. Findings on MR. *Acta Radiol.* 34 (1993) 573–576
- ²⁴ Sugimura, K., B. M. Carrington, J. M. Quivey, H. Hricak: Postirradiation changes in the pelvis: Assessment with MR imaging. *Radiology* 175 (1990) 805–813
- ²⁵ Takahashi, M., S. Fujimoto, K. Kobayashi, T. Muto, M. Kure, H. Masaoka, R. B. Shimanskaya, M. Takai, F. Endoh, H. Ohkubo: Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer. *Int. J. Hypertherm.* 10 (1994) 749–754
- ²⁶ Warneke, J., N. J. Petrelli, L. Herrera: Local recurrence after sphincter-saving resection for rectal adenocarcinoma. *Amer. J. Surg.* 158 (1989) 3–5

Dr. med. Ralf-Jürgen Schröder

Strahlenklinik und Poliklinik, Virchow-Klinikum
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin

Kapitel VII

Accuracy of Endorectal Ultrasound after Preoperative Radio-Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer

**B. Rau, M. Hünerbein, C. Barth, P. Wust, W. Haensch, H. Riess, R. Felix, and P.
M. Schlag**

Surgical Endoscopy (1999) 13:980–984

Kapitel VIII

Preoperative Treatment of Rectal Cancer with Radiation, Chemotherapy and Hyperthermia: Analysis of Treatment Efficacy and Heat-Shock Response

**B. Rau, M. Gaestel, P. Wust, J. Stahl, U. Mansmann, P. M. Schlag, and
R. Benndorf**

Radiation Research (1999) 151:479–488

Kapitel IX

Hyperthermia for Treatment of Rectal Cancer: Evaluation for Induction of Multidrug Resistance Gene (*mdr1*) Expression

U. Stein, B. Rau, P. Wust, W. Walther, P. M. Schlag

International Journal of Cancer (1999) 80:5–12

Kapitel X

Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Kapitel II

20 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (n=15) bzw. einem Rektumkarzinomrezidiv (n=5) wurden im Rahmen einer Phase-I-Studie mit einer hyperthermen Radio-Chemotherapie (HRCT) behandelt. Basierend auf den Erfahrungen von *Minsky et al.* [96] wurde die Strahlentherapie mit einer Gesamtherddosis von 45 Gy (1,8 Gy Einzelfraktionierung) und die Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (300 mg pro m²) und Leucovorin (50 mg) kombiniert. Zusätzlich wurde die Hyperthermiebehandlung einmal pro Woche mit dem BSD 2000 SIGMA 60 Applikator in das Behandlungskonzept integriert. Mit einer Frequenz von 90 MHz und einer Phasenverschiebung von 20-40 Grad der basalen Antennenpaare bzw. 5-20 Grad der seitlichen Antennenpaare wurden maximale Temperaturen im Tumor zwischen 40,5 und 43,0 °C erreicht. Die HRCT konnte bei allen Patienten durchgeführt werden. Nach den erfolgten Hyperthermiesitzungen wurde keine Grad-III- oder IV-Toxizität beobachtet. Bei 30% der Patienten wurde ein sogenanntes muskuloskelettales Syndrom beobachtet, welches suprapubisch, inguinal bzw. im Bereich der lateralen Gesäßhälften nach Hyperthermie aufgetreten war. Bei 14 von 20 Patienten konnte eine Tumorresektion erfolgen. Eine deutliche Tumorverkleinerung im Vergleich zum bildgebenden Vorbefund wurde bei 9 von 20 Patienten festgestellt.

Insgesamt wurde das angeordnete Therapieregime mit integrierter Radiowellenhyperthermie von den Patienten gut vertragen. Die generelle Praktikabilität war mit dieser Studie soweit unter Beweis gestellt. Es war damit gerechtfertigt dieses Behandlungsprotokoll in einer weiteren Studie auf Effizienz und Nebenwirkungen weiter zu untersuchen und zu optimieren.

Kapitel III

In einer Phase-II-Studie wurde daraufhin bei 37 Patienten, bei denen ein primäres Rektumkarzinom endosonographisch als uT3 (n=23) und uT4 (n=14) eingeschätzt wurde, das in der Pilotstudie geprüfte Therapieregime eingesetzt. Die Nebenwirkungsrate war vergleichbar zur ersten Studie. Meist erst in der 3.- 4. Behandlungswoche und zum Zeitpunkt des zweiten Zyklus der Chemotherapie traten akute Nebenwirkungen insbesondere am Darm (Diarrhoe, Tenesmen, Proktitis), an der Haut (Erythem bis hin zur feuchten Epitheliolyse, speziell im Bereich der Rima ani) und an der Blase (Zystitis, Dysurie) auf. Schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen (Grad III und IV) äußerten sich bei 5 Patienten (14 %) überwiegend als Diarrhoen, bei 6 Patienten (16 %) als schmerzhafte

Hautläsionen und bei einem Patienten (3 %) entwickelte sich eine hämorrhagische Zystitis. Muskulo-skeletale Symptome oder Klaustrophobie, die in Folge einen Abbruch bzw. eine Verweigerung weiterer Hyperthermiebehandlungen nach sich zogen, wurden als Grad-III-Toxizität gewertet und bei 3 Patienten (8 %) dokumentiert. Insgesamt wurde bei 16% der Patienten eine Grad-III-IV Toxizität beobachtet. Nach HRCT konnte der lokal fortgeschrittene Tumor in 89% reseziert werden. Eine komplette histologische Remission wurde bei 5 Patienten (14%), eine partielle Remission bei 17 Patienten (46%) erreicht. Chirurgische Komplikationen traten insgesamt bei 9 Patienten (24%) als Wundheilungsstörungen auf. Bei 6 Patienten betraf die Heilungsstörung die perineale, bei einem die abdominelle Wunde und bei zwei Patienten trat eine Anastomoseninsuffizienz auf.

Mit einer präoperativen hyperthermen Radio-Chemotherapie konnte bei akzeptabler therapieinduzierter Nebenwirkungsrate eine deutliche Tumorverkleinerung bei 60% der Tumoren erzielt werden. Dies führte zu einer Resektabilität von knapp 90% der ehemals lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinome.

Kapitel IV

Ob bestimmte thermometrische Parameter für diesen Erfolg verantwortlich zu machen sind, wurden in Kapitel III anhand verschiedener Temperaturparameter analysiert. Bei den Patienten von Kapitel III und zusätzlich bei 18 Patienten mit einem Rektumkarzinomrezidiv wurde zu den in Kapitel III untersuchten Temperaturparameter (T_{90} , T_{max} , *cum min* T_{90} ($\geq 40,5$ °C)) zusätzlich die equivalenten Minuten bei 43°C für T_{90} und T_{max} (*equ min* 43°C T_{90} ; *equ min* 43°C T_{max}) berechnet, sowie die spezifische Absorptionsrate (SAR), die effektive Tumorperfusion (W_{eff}) und die benötigte Leistung gemessen. Diese Parameter wurden in Abhängigkeit verschiedener Tumorcharakteristika und therapieinduzierter Nebenwirkungen bzw. postoperativer Komplikationen gewertet. Es wurde festgestellt, daß verschiedene Temperaturparameter (T_{90} , die *cum min* T_{90} ($\geq 40,5$ °C), *equ min* 43°C T_{90}) bei Rezidivtumoren signifikant höher lagen als bei Primärtumoren. Die SAR und die W_{eff} waren hingegen bei Rezidivtumoren signifikant niedriger als bei Primärtumoren. Andere Tumorcharakteristika wie Tumorstenose, Tumordicke ab Anokutanlinie und Tumordinfiltrationstiefe zeigten keinen Einfluß auf die Erwärmbarkeit des Tumors. Patienten, die auf die Therapie angesprochen, hatten eine signifikant höhere T_{90} und *cum min* $T_{90} \geq 40,5$ °C. Die therapieinduzierte Toxizität oder postoperativ beobachtete Wundheilungsstörungen standen in keinem Zusammenhang mit den Temperaturparametern, insbesondere nicht mit

den hohen Temperaturen (T_{90} bzw. *cum min* $T_{90} \geq 40,5$ °C), welche mit einem günstigen therapeutischen Effekt korrelierten.

Es konnte gezeigt werden, daß bestimmte Temperaturparameter (T_{90} bzw. *cum min* $T_{90} \geq 40,5$ °C) unabhängig von verschiedenen Tumorcharakteristika mit der Ansprechrate positiv korrelieren. Hierbei wird durch die erreichten Temperaturen die Rate an therapieinduzierten Nebenwirkungen oder postoperativen Komplikationen nicht angehoben. Es ist daher erstrebenswert diese Temperaturen bei allen Patienten zu erreichen.

Kapitel V

Um die Validität der verschiedenen Thermometrieverfahren zu vergleichen, wurde bei 182 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor im kleinen Becken (davon 107 Patienten mit einem Rektumkarzinom) eine regionale Tiefenhyperthermie durchgeführt. Bei 74 Patienten (41%) erfolgte eine invasive bei 108 Patienten (59%) eine endoluminale Kontakttemperaturmessung. Bei 174 Patienten konnte sowohl die spezifische Absorptionsrate (SAR; mW/G), die Indextemperatur T_{90} (Temperatur in °C, welche bei 90% der tumorabhängigen bzw. intratumoralen Meßpunkte erreicht wird), die T_{max} (°C) und die effektive Perfusion (W_{eff} ; ml/100g/min) bestimmt werden.

Die Temperaturdaten, die mittels invasiver bzw. endoluminaler tumorbezogener Meßpunkte ermittelt wurden, waren hinsichtlich der SAR vergleichbar. Unterschiedliche Ergebnisse wurden bei der T_{90} , der T_{max} und der effektiven Perfusion gemessen. Mit der invasiven Meßmethode war die T_{90} -Temperatur und die effektive Perfusion (W_{eff}) im Tumor signifikant niedriger als mit der endoluminalen Untersuchungsmethode ($39,9 \pm 0,9$ °C versus $40,3 \pm 0,7$ °C; $P < 0,001$ und $7,6 \pm 3,1$ versus $8,6 \pm 3,5$ ml/100g/min; $P = 0,006$). Die maximale Temperatur wurde hingegen mit der invasiven Methode höher gemessen ($42,1 \pm 1,2$ °C versus $41,4 \pm 0,8$ °C; $P < 0,001$). Eine ausreichende Steuerung und Adaptation der regionalen Hyperthermie konnte mit der invasiven als auch mit der minimal invasiven Temperaturmessmethode in befriedigendem Maße erfolgen.

Aus Praktikabilitätsgründen ist für die klinische Routine die endoluminale der invasiven Thermometrie vorzuziehen, da bei der invasiven Thermometrie bei 14 von 74 Patienten (19%) lokale Nebenwirkungen in Form von Entzündungen, Schmerzen oder Abszessen

beobachtet wurden, welche die Entfernung des Thermometrie-Katheters notwendig machten.

Kapitel VI

Um präoperativ eine verlässliche Aussage über eine Tumorverkleinerung zu treffen, wurde bei 30 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach präoperativer HRCT eine endorektale Ultraschalluntersuchung (EUS) als auch eine Magnetresonanztomographie des Beckens (MRT) durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse wurden mit der histologischen Begutachtung der T- und N-Kategorie korreliert. Die T-Kategorie wurde MR-Tomografisch in 47% und endosonographisch in 53% im Vergleich zur histologischen Aufarbeitung korrekt vorhergesagt. Die yT2- und yT3-Kategorie nach HRCT wurde mit beiden Methoden in ca. 70% richtig eingeschätzt. Die N-Kategorie wurde insgesamt mit 63 % sowohl von der MRT als auch von der EUS posttherapeutisch korrekt vorhergesagt.

Nach präoperativer Therapie ist eine korrekte Vorhersage der T- und N-Kategorie weder mit der endorektalen Sonographie noch mit der MRT-Diagnostik möglich.

Kapitel VII

Die Ursachen für die eingeschränkte Vorhersagegenauigkeit der endorektalen Ultraschalldiagnostik nach präoperativer Radio-Chemotherapie oder hyperthermen Radio-Chemotherapie wurde bei 84 Patienten untersucht. Es zeigte sich, daß die Infiltrationstiefe bei 15 von 51 Respondern (29%) und bei 27 von 33 Nonrespondern (82%) richtig bestimmt wurde. Eine falsche Einschätzung der Tumordinfiltration erfolgte bei 36 der 51 Responder (71%) und 6 der 33 Nonresponder (18%). Dieser Unterschied war signifikant ($P < 0,001$). Weder die Tumordicke von der Anokutanlinie noch die Lage des Tumors oder der Grad der Stenosierung beeinflusste die Genauigkeit der Vorhersage der T-Kategorie. Der Lymphknotenstatus wurde in 57% korrekt eingeschätzt. Lymphknotenmetastasen (ypNpos) wurden in 45% und lymphknotenmetastasenfreie Resektate (ypN0) in 64% endosonografisch vorab richtig diagnostiziert. Die Fehleinschätzung der N-Kategorie war unabhängig vom Behandlungserfolg, der Tumordicke, der Lage des Tumors oder dem Grad der Tumorstenosierung.

Die Unschärfe der bildgebenden Diagnostik (endorektaler Ultraschall) beim vorbehandelten Rektumkarzinom betrifft überwiegend Tumoren, die auf die Therapie gut angesprochen haben. Die Endosonographie ist daher nicht in der Lage das Ansprechen auf die Therapie in ausreichendem Maße richtig einzuschätzen.

Kapitel VIII

Um zu klären, ob durch eine Thermotheapie Hitzeschock Proteine induziert werden können, wurde bei 23 Patienten mit einem Rektumkarzinom die Hitzeschock Reaktion nach einer präoperativen hyperthermen Radio-Chemotherapie (HRCT) analysiert. Mit der Western-Blott Methode wurde sowohl im Tumor als auch im umgebenden Normalgewebe vor und nach HRCT HSP27 und HSP70 in verschieden starker Ausprägung nachgewiesen. HSP27 wurde nach der Therapie bei 13 Patienten im Tumor und/oder im Normalgewebe induziert. Bei 9 Patienten war HSP27 unverändert. Lediglich bei einem Patienten wurde ein Abfall der Konzentration beobachtet. HSP70i konnte bei 14 Patienten nicht nachgewiesen werden. Eine Veränderung des Induktionsmusters wurde nur bei 6 Patienten beobachtet. Obwohl in der Patientengruppe die Zeit, in der T_{90} effektiv war (cum min T_{90}), mit der Effektivität der Therapie (CR, PR) eine signifikante Korrelation aufwies ($p=0,023$), konnte ein Zusammenhang mit der Induktion der HSPs nicht hergestellt werden. Die Induktion des HSP27 und HSP70i im Tumor oder im Normalgewebe korrelierte weder mit der maximalen Temperatur, die bei den Patienten im Rahmen der Hyperthermie erzielt wurde, noch mit der T_{90} Temperatur oder der Zeit, in der T_{90} effektiv (d.h. $\geq 40,5$ °C) war.

Wir konnten in der vorliegenden Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen erreichten Temperaturen und nachweisbarer Expression des HSP70i und HSP27 im Tumor nachweisen. Unabhängig von der durchgeführten Hyperthermie zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung des HSP27 und des HSP70i im Tumor und in der umgebenden normalen Rektumschleimhaut.

Kapitel IX

Um eine therapieinduzierte Multi-Drug Reaktion nach HRCT auf molekularbiologischer Ebene zu prüfen, wurde bei 29 Patienten vor und nach einer präoperativen Therapie die

mdr1 Gen Expression an Tumor- und Normalgewebe analysiert. Die prätherapeutische Ausprägung der mdr1 Expression (gemessen als Verhältnis zwischen mdr1 Expression und β -Actin Expression) war im Normalgewebe im Vergleich zum Tumor unverändert. Nach Hyperthermie wurde ein zwei- bis dreifacher Anstieg der mdr1 Expression in 2 von 19 Tumoren und ein zwei- bis sechsfacher Abfall in 3 von 19 Tumoren beobachtet. Nach alleiniger Radio-Chemotherapie kam es bei zwei von 8 Patienten zu einem Abfall der mdr1 Expression. Ähnliches Verhalten spiegelte sich auch im Normalgewebe wider: Der Vergleich zwischen prä- und posttherapeutischer mdr1 Expression ließ erkennen, daß 19 von 27 Normalgeweben (70%) ihr initiales Expressionsmuster behielten. Patienten, deren mdr1 Expression nach HRCT im Tumor abgefallen war, wiesen einen höheren Tumornekroseindex auf und waren nach einer medianen Beobachtungszeit von 37 Monaten nach wie vor tumorfrei.

Ein Zusammenhang zwischen thermometrischen Parametern und mdr1 vermittelter langanhaltender Hitzeresistenz konnte nicht hergestellt werden.

Kapitel XI

Zusammenfassende Diskussion

Behandlungskonzeption

Eine präoperative kombinierte Radio-Chemotherapie hat aufgrund der ungünstigen Ergebnisse nach alleiniger operativer Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom verschiedene Vorteile. Gerade bei ausgedehnten Tumoren hat sie zum Ziel, die Tumordinfiltration und Invasionsfront zurückzudrängen, das Tumolvolumen zu verkleinern und die prognostisch ungünstigen Faktoren (wie z.B. Lymphknotenmetastasen, Blut- und Lymphgefäßinfiltration, etc.) zu reduzieren. Daraus folgt die Verbesserung der Resektabilitätsrate und konsekutiv die Anhebung der Überlebensraten. Um Resektabilität, lokale Kontrolle, sphinktererhaltende Eingriffe und Überleben in Risikogruppen beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom weiter zu verbessern, wurde in den vorliegenden Untersuchungen die regionale Radiowellenhyperthermie zusätzlich zu einer standardisierten Radio-Chemotherapie eingesetzt und Durchführbarkeit sowie der Stellenwert der Hyperthermie in einer Pilot- und Phase II Studie überprüft.

Die Durchführung der Hyperthermie bei tiefgelegenen Tumoren im kleinen Becken erfolgte mit dem Sigma 60 Applikator des BSD 2000 Systems. Mit dem gleichen Hyperthermie-System konnte bereits bei inoperablen pelvinen Tumoren (Zervix-, Blasen-, Rektumkarzinomen) durch die Kombination von Thermo- und Radiotherapie eine signifikante Erhöhung der kompletten Remissionsrate im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie erzielt werden (58 % vs 37 %) [159]. In anderen Untersuchungen zur Thermotherapie beim Rektumkarzinom wurde die Hyperthermie mit einer endokavitären Technik eingesetzt [6,180]. *Berdov* und Mitarbeiter konnten beim T4-Rektumkarzinom bereits eine erstaunliche Tumorrückbildung mit einem endoluminal eingesetzten Hyperthermiegerät erreichen [6]. Nach den Ergebnissen seiner randomisierten Studie, wurde in der hyperthermen Radiotherapie-Gruppe nicht nur eine höhere Rate an R0-Resektionen (55 % vs 27 %; $p < 0.05$), sondern auch ein signifikant höherer Anteil kompletter Remissionen (CR, 16 % vs 2 %; $p < 0.05$) im Vergleich zu der Patientengruppe mit alleiniger Radiotherapie erzielt. Mit unserem Behandlungsschema erreichten wir eine deutliche Tumorverkleinerung bei 60% mit einer kompletten Remission von 14% und einer Resektabilität von 89%. Der Vorteil des in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Sigma 60 Applikators besteht im Gegensatz zu endoluminal verwendeten Hyperthermiegeräten u.a. in der Möglichkeit zur Erwärmung auch stenosierender Tumoren, die in unserem Krankengut ca. 50 % betrug. Diese Tumoren hätten mit einem endokavitären System allein schon aufgrund mangelnder Plazierbarkeit der Sonde nicht effizient erwärmt werden können.

Speziell bei der Anwendung endokavitärer Hyperthermiesysteme wird gegenüber der alleinigen Radiotherapie eine vermehrte Rate an lokalen Beschwerden und Komplikationen angegeben. Überwiegend Zystitis und Proktitis führten im Hyperthermiebehandlungsarm in 14% zur Therapieunterbrechung im Vergleich zum Behandlungsarm mit alleiniger Radiotherapie (8%) [6]. Bei der Benutzung von kapazitiven Geräten werden sogar noch höhere Toxizitätsraten von bis zu 68% angegeben [57,89]. Ursächlich hierfür ist u.a., daß die gegenüberliegenden Plattenelektroden mit einem quasi-statischen Wechselfeld (i.d. 13,56 MHz) eine ungünstige Feldrichtung erzeugen, schlecht steuerbar sind und die Rate an Fettnekrosen erhöhen können. Bei der von uns gewählten Radiowellenhyperthermie werden um den Patienten zirkulär Antennen angeordnet (sog. phased-arrays), die ein elektrisches Feld dominant parallel zur Körperoberfläche bzw. der Patientenachse erzeugen [29,136]. Diese Technik führt zur Reduktion von Feldüberhöhungen und senkt offensichtlich das Risiko von Verbrennungen im subkutanen Fettgewebe oder anderen lokalen Schädigungen im therapierten Bereich. Eine weitere Reduktion von hyperthermie-induzierten Nebenwirkungen (Hot-Spot Phänomene) kann inzwischen durch Einsatz spezieller Hyperthermieplanungssysteme und Design verbesserter Applikatoren erreicht werden [35,176,177].

In unserer Studie mit der Radiowellenhyperthermie beobachteten wir lediglich bei 7% der Patienten eine therapieinduzierte Nebenwirkung, die zu einem Therapieabbruch führte. Aufgrund der vergleichsweise erhöhten Nebenwirkungsrate anderer Hyperthermie-Systeme ist offensichtlich die Anwendung dieser Technik bei Tumoren im kleinen Becken in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie gut verträglich.

Um den psychischen Streß und die Angst (Klaustrophobie) zu reduzieren, wurde der SIGMA 60 Ring-Applikator des verwendeten BSD-2000 Systems transparent gebaut und ein Wasserbolus integriert, da bei den hyperthermieinduzierten Nebenwirkungen körperliche und psychische Streßreaktionen miteinander wechselwirken können. Die Phasen- und Amplituden-Kontrolle der vier Antennenpaare ermöglicht eine Steuerbarkeit der Leistungsverteilung innerhalb des Zielgebietes und kann leistungsabhängige Nebenwirkungen reduzieren [176]. Eine Analgosedierung zur Reduktion von Beschwerden wird zum jetzigen Zeitpunkt nicht für vertretbar gehalten, da die Angaben des Patienten für die Steuerung der Hyperthermie, insbesondere die Festlegung des Leistungspegels, unverzichtbar sind. Eine objektive und vollständige Kontrolle wird von einer nicht-invasiven MR-Thermometrie erhofft [44], mit der die Hyperthermie effektiver und verträglicher werden soll.

Insgesamt sind die unterschiedlichen Hyperthermiegeräte bei tiefsitzenden Tumoren gerade im Hinblick auf die hyperthermieinduzierte Toxizität schlecht vergleichbar. Mit dem in den vorliegenden Untersuchungen eingesetzten Hyperthermie-System wurde jedoch in der Kombination mit einer Radio-Chemotherapie eine vergleichsweise geringe Toxizitätsrate beobachtet.

Analyse des therapeutischen Effektes

Von vornherein muß bei der großen Variationsbreite der therapeutischen Ansprechraten [31,70,92,131,167] auf die beträchtlichen Unsicherheiten bei der prätherapeutischen Stadienbestimmung hingewiesen werden. In den meisten Publikationen mit hohen Ansprechraten erfolgte die initiale Einschätzung der Tumorausdehnung und Infiltrationstiefe in der Regel ausschließlich durch die rektal digitale Untersuchung. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Schwankungsbreite der Ansprechraten mehr die unterschiedlichen Stadien als die tatsächliche Effektivität der Therapien widerspiegelt, wenn man bedenkt, in welchem Maße die Genauigkeit der rektal digitalen Untersuchung der Endosonographie unterlegen ist [129]. Die korrekte Tumortiefeninfiltration wurde durch rektal digitale Untersuchung deutlich schlechter als durch endorektale Ultraschalluntersuchung vorhergesagt (73 % vs 90 %). Es konnte klargestellt werden, daß gerade nach digitaler Untersuchungstechnik im Vergleich zur Endosonographie signifikant mehr Tumoren mit Penetration der Rektumwand angegeben wurden, als dies histologisch bestätigt werden konnte (26 % vs 11 %; $p=0,02$). Insbesondere in der Beurteilung des wandüberschreitenden Wachstums bietet der endorektale Ultraschall eine ausgezeichnete Treffsicherheit, wenn auch hier in 10-20% die Infiltrationstiefe nicht sicher vorherbestimmt werden kann [8,46,129]. Andere Untersuchungsverfahren wie die Computertomographie [9,134] oder die Magnet-Resonanz-Tomographie [59,73,119,120] erreichen keine höhere Treffsicherheit als die endorektale Ultraschalluntersuchung. Daher hat sich zur Bestimmung der Tumordinfiltrationstiefe beim noch nicht vorbehandelten Rektumkarzinom die Endosonographie zur Differenzierung der Infiltrationstiefe mit einer Genauigkeit bis 87 % und dem korrekten Nachweis eines Lymphknotenbefalls in bis zu 78 % bewährt [8,45,73].

Im Gegensatz zum präoperativen Staging des unbehandelten Rektumkarzinom ist die Genauigkeit nach präoperativer Radio-Chemotherapie beim Restaging nicht verlässlich. Die erzielte Vorhersagegenauigkeit für die T- und N-Kategorie beträgt ca. 60% [7,172]. Auch andere bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie oder die konventionelle MRT-Untersuchung des kleinen Beckens konnten keine wesentlichen Verbesserungen der

Ergebnisse erzielen [140]. Lediglich im Vergleich zwischen MRT- und Ultraschall-Untersuchung schien der endoluminale Ultraschall eine bessere Nahauflösung und die MRT-Untersuchung Vorteile beim Nachweis einer Organinfiltrationen des Rektumkarzinoms zu haben.

Für die hohe Rate an Fehlinterpretationen der T- und N-Kategorie nach stattgehabter Radio-Chemotherapie werden eine verstärkte Ödembildung und regressive Veränderungen im Tumorbereich verantwortlich gemacht [21,32,114]. Diese Alterationen können durch die bildgebende Diagnostik nicht von der eigentlichen Tumordinfiltrationstiefe differenziert werden. Vielmehr können entzündliche Zellaggregate oder desmoplastische Veränderungen einen fortgeschrittenen Tumor vortäuschen, der histologisch nicht in diesem Ausmaß vorliegt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit in der Diskriminierung der T2- und T3-Infiltrationstiefe vorbehandelter Rektumkarzinome, die häufig zu einem Overstaging führt [2,84]. Inwiefern eine weiterführende Entwicklung in der endocoil MR-Diagnostik erfolgsversprechend ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten [119,164].

Eine verlässliche Voraussage einer kompletten Tumor-Remission (CR) ist bislang ebenfalls nicht zufriedenstellend, da selbst nach bioptischer Sicherung einer CR durch eine Biopsie aus dem ehemaligen Tumorareal, eine CR lediglich in 36% nach anschließender Tumoresektion und konsekutiver histologischer Untersuchung des gesamten Resektionspräparates bestätigt werden konnte. In den anderen Fällen wurde insbesondere submukosal residuelles Tumorgewebe entdeckt [92].

Die Beurteilung des Downstaging anhand von diagnostischen Kriterien, wie durch den endorektalen Ultraschall oder die MRT, ist daher viel zu unsicher, um valide Therapiestrategien abzuleiten. Noch schwieriger ist die Einschätzung der posttherapeutischen Tumurvitalität in einer residuellen Raumforderung. Inwieweit neue funktionelle Untersuchungsverfahren wie z.B. die MR- Spektroskopie [58] oder die Positronen-Emissions-Tomographie [138,139,142] dieses Problem lösen können, bleibt abzuwarten.

Thermometrie

Um den Einfluß der Hyperthermie auf eine Tumorrückbildung zu beurteilen, ist es notwendig die erzielten Temperaturparameter exakt zu analysieren. Eine verwertbare Thermometrie

kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Unterschieden wird zwischen einer invasiven intratumoralen und einer nicht invasiven Tumorkontakt-Temperaturmessung. Während die Kritiker einer alleinigen nicht invasiven Kontakttemperaturmessung die damit erhobenen Daten nicht als repräsentativ anerkennen [113,160], wird der invasiven Messung eine schlechte Praktikabilität und eine hohe Rate an Komplikationen (22 %) in Form von Katheterdislokationen, Blutungen, Infektionen oder Verlust von Kathetern vorgeworfen [37,160,173]. Auch eine hiermit verbundene Tumorzellverschleppung (Implantationsmetastasen) ist mit dieser Methode nicht auszuschließen.

Für die Bewertung der Effizienz und Qualitätssicherung haben sich verschiedene Temperaturparameter als wichtig herausgestellt, die mit einer Thermometriemethode verlässlich ermittelt werden sollten. Zu den etablierten Temperaturparametern, die eine Wärmetherapie charakterisieren, gehören u.a. die minimale und maximale Temperatur sowie die sog. T_{90} , T_{50} und T_{20} Werte, d.h. Temperaturen, die 90 %, 50 % oder 20 % aller Temperaturmeßpunkte während der Behandlung erreicht oder überschritten haben [64,79,112,136]. Diese Parameter können mit einer nicht invasiven Meßmethode, wie wir demonstrieren konnten, ausreichend genau errechnet werden. Wir konnten zeigen, daß mit einer endoluminalen Temperaturmessung im Tumorkontakt im Vergleich zu einer intratumoralen Messung zwar unterschiedliche Temperaturen ermittelt werden, eine Korrelation der jeweiligen Werte zum Tumoransprechen nach Hyperthermie aber mit beiden Meßmethoden gleichermaßen hergestellt werden kann. Ähnliche Ergebnisse wurde auch für andere Tumoren gefunden [64,79,160,178]. Damit scheint der Ersatz der invasiven Temperaturmessung durch endoluminale Tumorkontaktmessungen gerechtfertigt und für klinische Belange ausreichend. Gleichmaßen haben aber beide Meßmethoden eine Unschärfe, da sie nur einen Teil des Tumors erfassen und die Grenze des Tumors eine Bandbreite in der Definition der tumorbezogenen Meßpunkte zuläßt. Möglicherweise kann die invasive bzw. Kontakt-Thermometrie durch die nicht-invasive Thermometrie, bei welcher physikalische temperaturabhängige Effekte mittels Magnetresonanz-Tomographie gemessen werden, bald ersetzt werden [44]. Diese Methode hat jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht die klinische Anwendbarkeit erreicht.

Im Gegensatz zu oberflächlichen Tumoren gibt es für die regionale Tiefenhyperthermie nur wenige Untersuchungen zur Korrelation von Temperaturparametern und therapeutischen Ansprechen. Temperaturparameter, die die örtliche und zeitliche Temperaturverteilung beschreiben, haben sich als prädiktiv für eine auch histopathologisch untermauerte Tumorrückbildung erwiesen [64,78,113]. Für die Korrelation von Response und Temperaturparametern gibt es mehrere Erklärungen. Unwahrscheinlich ist ein durch die Hitze

direkt induzierter Zelltod, da bei der regionalen Tiefenhyperthermie in der Regel keine Temperaturen gemessen werden, die einen direkten Zelltod durch Denaturierung bewirken können.

Sicherlich bewirken erhöhte Temperaturen zwischen 38°C und 41°C eine Veränderung der Tumorperfusion. Dadurch kann die Oxygenierung erhöht und das Mikromilieu verändert werden. Beides kann die Strahlenempfindlichkeit verbessern und damit die Ansprechrare günstig beeinflussen [62,143].

Andererseits können gut perfundierte Tumoren die Wärme besser abführen, was die Effektivität der Hyperthermie beeinträchtigt. Es ist bekannt, daß mit zunehmender TumorgroÙe die Tumolvaskularisation und damit auch die Perfusion des Tumors zunehmen kann [82,91]. Allerdings konnte beim primären Rektumkarzinom weder die Infiltrationstiefe des Tumors noch die GröÙe des Tumors (stenosierender Tumor versus nicht stenosierender Tumor) als Indikator für unterschiedliche Durchblutungsverhältnisse mit den Temperaturparametern korreliert werden. Anders beim Rektumkarzinomrezidiv, wo die intakten Durchblutungsverhältnisse des Darmabschnittes durch die Voroperation unterbrochen sind. Beim Rektumkarzinomrezidiv wurden meist höhere Temperaturen als beim primären Rektumkarzinom festgestellt, eine Korrelation zum Ansprechen konnte jedoch nicht hergestellt werden. Das liegt hauptsächlich daran, daß der Rezidivtumor bei 75% der Patienten nicht resektabel war und damit das histologische Ansprechen gar nicht beurteilbar war. Es ist somit klar, daß Dosis-Wirkungs-Beziehungen, d.h. Korrelation zwischen Ansprechen und Qualität der Temperaturverteilung nur innerhalb homogener Patientengruppen betrachtet werden dürfen.

Molekularbiologische Veränderungen

Die Hyperthermie kann auf zellulärer und molekularbiologischer Ebene zahlreiche Reaktionen in Gang setzen. Hierzu zählt die Induktion von Heat Shock Proteinen (HSPs) [106] oder die Modulation von Genexpressionen bzw. Proteininduktionen, wie z.B. bei *in vitro* Untersuchungen die verstärkte Expression des *mdr1*-Gens [14,154].

Über die Expression von Heat Shock Proteinen in Rektumkarzinomen gibt es bislang noch keine publizierten Untersuchungen, dafür liegen Ergebnisse bei anderen Tumoren vor. In Hirntumoren unterschiedlicher Histologie wurde ein erhöhter Spiegel an HSP 70i beobachtet

[68], wobei Patienten mit einem niedrigen HSP 70i eine längere rezidivfreie Überlebenszeit aufwiesen [17,66].

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen den gegenteiligen Effekt. Patienten mit erhöhten HSP 70i - Spiegeln, auch vor der Therapie, haben eine signifikant verbesserte rezidivfreie Überlebenszeit. Diese Ergebnisse ähneln den Beobachtungen, daß eine hohe Expression von HSP 27 mit einer besseren Prognose bei verschiedenen malignen Erkrankungen einhergehen kann [19,149,150]. Bei Neuroblastomen zeigte sich bei einer erhöhten Expression von HSP 27 eine vermehrte Anzahl differenzierter Tumoren mit besserer Prognose [157]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen es unwahrscheinlich erscheinen, daß mit den HSP ein strenger, unabhängiger Prognosefaktor herausgearbeitet werden kann.

Heat Shock Proteine können auch an der Zelloberfläche lokalisiert werden. Dies wurde für das HSP 60 an Mausmakrophagen [166] und für HSP 70i in hyperthermiebehandelten Sarkomzellen demonstriert [107,108]. Eine erhöhte Oberflächenexpression von Heat Shock Proteinen für sogenannte Targetzellen oder erhöhte Anti-HSP 70 Antikörper im Serum wurden bei Patienten mit autoimmuner Erkrankung gefunden [41,56,117]. Zusätzlich wurde der Nachweis erbracht, daß Tumorzellen erkannt werden können, wenn HSP 60 auf der Zelloberfläche lokalisiert ist [39,69]. Diese und andere Ergebnisse zeigen, daß erhöhte HSP-Expressionen an der Zelloberfläche mit klinisch relevanten Immunvorgängen in Verbindung stehen können. Unsere negativen Daten für HSP 70i, HSP 60 und HSP 27 Autoantikörper im Serum nach hyperthermer Radiochemotherapie legen nahe, daß die Anti-HSP-Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität nicht langfristig stimuliert wurde und daher auch nicht zu einem therapeutischen Ansatz im adjuvanten Sinne herangezogen werden kann.

In einigen Patientenseren gibt es jedoch einen erhöhten Spiegel an Antikörpern gegen HSP 70i, HSP 60 und HSP 27 vor und nach der Therapie. Von diesen Ergebnissen können wir rückschließen, daß bei der Entwicklung von Rektumkarzinomen eine Präsentation von Heat Shock Proteinen im Immunsystem grundsätzlich vorhanden sein kann. Dies wurde auch für andere Tumoren nachgewiesen, wie H-ras -onkogen-transformierte Rattenfibrosarkome, bei denen Heat Shock Proteine als Tumorantigene und als Targets für die Antitumorimmunität fungieren [146].

Basierend auf Veröffentlichungen, die die Induktion von *mdr1* Genexpression [15,125,162] bzw. die detaillierte Beschreibung der Heat Shock Regulation über die *mdr1* Genpromotor

[71,72,101] untersuchten, haben wir auch den Effekt der Hyperthermie auf die *mdr1* mRNA Expression an normaler Rektumschleimhaut und Rektumkarzinomgewebe untersucht. Ähnlich wie *Gioccha* und *Vollrath* [18,165], die in verschiedenen Systemen keine detektierbaren Signale der *mdr1* mRNA messen konnten, haben auch wir keinen langanhaltenden Anstieg der *mdr1* Expression nach Hitze detektieren können. Ein methodischer Fehler durch Kontamination von amplifizierten PCR Produkten durch genomische DNA ist durch Einsatz intronüberspannender Primer, die die *mdr1* mRNA Expression durch eine semiquantitative RT PCR messen, unwahrscheinlich [3,5,109]. Möglicherweise sind andere Mechanismen für die Induktion der *mdr1* Expression und die Entwicklung des MDR Phänotyps verantwortlich. Hierzu wäre z.B. die Heat Shock induzierte Phosphorylierung des P-Glykoproteins zu nennen [179,181]. Es ist aber auch denkbar, daß Temperaturhöhe und Dauer des Hitzeschocks nicht ausreichend waren, eine langanhaltende Thermotoleranz von über 4 Wochen zu bewirken [10,104,130], so daß nach diesem Zeitintervall bei der Mehrzahl unserer Patienten auch keine Induktion mehr beobachtet werden konnte.

Zusammenfassend scheint der günstige Effekt der hyperthermen Radio-Chemotherapie auf die Tumorverkleinerung und die Überlebensraten in keinem Zusammenhang mit der *mdr1* Genexpression oder der Induktion von HSPs über ein längeres Zeitintervall zu stehen.

Kapitel XII

Zusammenfassung und Wertung

Die lokale Intensivierung einer Radio-Chemotherapie durch eine regionale Hyperthermie zur präoperativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms und Rektumkarzinomrezidivs ist onkologisch sinnvoll. Die Anwendung der Hyperthermie in Kombination mit einer Radio- und einer Chemotherapie (HRCT) wurde in einer Pilotstudie (Kapitel II) erarbeitet. Dabei wurde eine Strahlentherapie mit einer Gesamtherddosis von 45 Gy (1,8 Gy Einzelfraktionierung) und eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (300 - 350 mg pro m²) und Leucovorin (50 mg) miteinander kombiniert. Die Hyperthermiebehandlung erfolgte einmal pro Woche mit dem BSD 2000 SIGMA 60 Applikator. Aufgrund der guten Durchführbarkeit und niedrigen Nebenwirkungsrate wurde dieses Therapiekonzept in einer weiteren Studie auf therapie-induzierte Nebenwirkungen und auf das Ansprechen des Tumors überprüft.

In die angeschlossene Phase-II-Studie (Kapitel III) wurden 37 Patienten aufgenommen, bei denen ein primäres Rektumkarzinom endosonographisch als uT3 (n = 23) und uT4 (n = 14) eingeschätzt wurde. Die therapie-induzierte Nebenwirkungsrate war mit 16 % Toxizität nach WHO-Grad III/IV akzeptabel. Obwohl die Rektumkarzinome initial als lokal fortgeschritten eingeschätzt wurden, konnte in 89% eine Tumoresektion nach HRCT erreicht werden. Eine das erwartete Maß überschreitende Beeinträchtigung der postoperativen Wundheilung trat nicht ein. Zwei von 19 Patienten mit einem sphinktererhaltenden Eingriff entwickelten eine Anastomoseninsuffizienz, die bei einem Patienten zur Anlage eines Kolostomas führte. Die Ansprechrate auf die Vorbehandlung betrug 60 %. Bei 5 von 37 Patienten (14%) wurde histologisch eine komplette Remission gesichert. Die günstigen Ergebnisse dieser Phase-II-Studie veranlaßten zu einer randomisierten Phase-III-Studie, in der der Effekt einer Radio-Chemotherapie mit oder ohne Hyperthermie auf die tumorfreie Überlebensrate bzw. Gesamtüberlebenszeit derzeit geprüft wird.

Die thermometrischen Daten der in Kapitel III beschriebenen 37 Patienten mit einem primären Rektumkarzinom und zusätzlich von 18 Patienten mit einem Rektumkarzinomrezidiv wurden herangezogen, um den Zusammenhang zwischen Hyperthermie und Therapieerfolg zu werten (Kapitel IV). Gemittelte Indextemperaturen T_{90} (Temperatur, die bei 90 % der Meßpunkte am Tumor gemessen wurde) und *cum min* $T_{90} \geq 40,5^\circ\text{C}$ (Zeit, die insgesamt bei einer T_{90} gemessen wurde, die $\geq 40,5^\circ\text{C}$ war) stellten sich als therapeutisch relevante Temperaturen heraus. Sie waren unabhängig von bestimmten Tumorcharakteristika. T_{90} und *cum min* $T_{90} \geq 40,5^\circ\text{C}$ korrelierten mit dem Ansprechen auf die kombinierte Thermotherapie bei Primärtumoren, ohne die hyperthermie-spezifische Nebenwirkungsrate zu erhöhen. Diese Temperaturen sind daher anzustreben (d.h. $T_{90} \geq 40,5^\circ\text{C}$ und *cum min* $T_{90} \geq 40,5^\circ\text{C} \geq 120$ Minuten).

Um die technische Qualität der Hyperthermie zu beurteilen, sollte die Leistungsdichte in einem tumorbezogenen Meßpunkt (endoluminale Messung) bzw. in einem Meßpunkt im Tumor (invasive Messung) ermittelt werden. Es zeigte sich, daß die endoluminale gegenüber einer invasiven Kontakttemperaturmessung keine Mehrinformation liefert (Kapitel V). Bei gleicher spezifischer Absorptionsrate (Temperaturanstieg pro Minute; W/Kg) in einer Patientengruppe mit sowohl invasiver als auch endoluminaler Thermometrie unterschieden sich die Werte für die Index-Temperaturen T_{90} und T_{max} . Im Vergleich zu den invasiv gemessenen Temperaturen waren die endoluminal gemessenen Temperaturen höher. Trotz unterschiedlicher Werte korrelierten die Indextemperaturen (T_{90}) auch bei endoluminaler Meßmethode mit dem Ansprechen auf die Therapie (bei Patienten mit primärem Rektumkarzinom). Aufgrund der vergleichbaren Wertigkeit der endoluminalen und der invasiven Temperaturmessung, aber einer sonden-induzierten Komplikationsrate von 19 % bei invasiver Thermometrie wird inzwischen die einfacher anzuwendende endoluminale Thermometrie bevorzugt.

Es ist erstrebenswert, daß das Ansprechen eines Tumors auf eine Vorbehandlung durch bildgebende Diagnostik verläßlich abgeschätzt werden kann. Beim Rektumkarzinom haben sich zur Beurteilung der T- und N-Kategorie die Magnetresonanztomographie (MRT) und der endorektale Ultraschall (EUS) bewährt. Nach einer hyperthermen Radio-Chemotherapie ist allerdings die diagnostische Treffsicherheit dieser Methoden deutlich eingeschränkt (Kapitel VI). Eine korrekte Gesamteinschätzung der posttherapeutischen Tumorf infiltration im Vergleich zum histologischen Befund kann mittels MRT und EUS nur mit 47% bzw. 53% erreicht werden. Die Vorhersagegenauigkeit von Lymphknotenmetastasen mit MRT und EUS betrug posttherapeutisch lediglich 63 %.

In einer weiteren Untersuchung wurde das ungünstige Abschneiden der endorektalen Ultraschalluntersuchung (EUS) zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens näher analysiert (Kapitel VII). Bei 84 Patienten war mit EUS eine Vorhersagegenauigkeit der yT-Kategorie von nur 50 % zu erreichen. Dabei wurde die Infiltrationstiefe in 13 % der Untersuchungen unterschätzt und in 37 % überschätzt. Lediglich bei 29 % der Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, wurde die yT-Kategorie vorab korrekt eingestuft. Eine deutlich bessere Einschätzung erfolgte für die Nonresponder mit 82 %. Die Höhe des Tumors von der Anocutanlinie, eine ventrale oder dorsale Lage des Tumors, eine Tumorstenose oder zirkuläres bzw. insuläres Wachstum hatten keinen Einfluß auf die Aussagegenauigkeit. Das Ansprechen einer präoperativen Therapie beim Rektumkarzinom kann daher präoperativ auch mit der Endosonographie nicht verläßlich bestimmt werden.

Hyperthermie kann Resistenzmechanismen auf zellulärer Ebene auslösen, die Ausdruck eines effektiven Hitzeschock sein könnten. Bei 23 Patienten (Kapitel VIII) wurde vor und nach hyperthermer Radio-Chemotherapie HSP27 und HSP70 im Rektumkarzinomgewebe und im umgebenden Normalgewebe in unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen Temperaturhöhe (T_{90}) oder Dauer der Hyperthermie mit effektiven Temperaturen (*cum min* $T_{90} \geq 40,5$ °C) und der Expression von HSPs bestand nicht. Eine meßbare temperaturabhängige Thermotoleranz als Ausdruck einer Hitze-Schock-Protein-Synthese konnte auch nach mehrfacher Hitzschockexposition in diesem Untersuchungsschema nicht festgestellt werden.

Im Rahmen einer Hyperthermie zu berücksichtigender Resistenzmechanismus beruht auf einer möglichen hitzeinduzierten *mdr1*-Gen-Expression. Inwieweit diese aus *in vitro* festgestellten Resistenzphänomene unter klinischen Bedingungen eine Bedeutung haben, wurde im Rahmen der hyperthermen Radio-Chemotherapie beim Rektumkarzinom geprüft (Kapitel IX). Nach Ablauf von 4–6 Wochen konnte kein Zusammenhang zwischen den thermometrischen Daten (insbesondere Höhe und Dauer der Temperatur) und der *mdr1*-Gen-Expression gefunden werden. Das Risiko einer Resistenzentwicklung durch Hyperthermie, wie sie in dem dargestellten Protokoll gewählt wurde, ist daher eher als gering einzustufen.

Eine kombinierte präoperative hypertherme Radio-Chemotherapie über 5 Wochen führt bei akzeptabler therapie-induzierter Nebenwirkungsrate zu einer hohen Tumorrückbildungsrate. Es konnte gezeigt werden, daß die Qualität der Hyperthermie mit der Ansprechrate korrelierte. Die therapie-induzierte Nebenwirkungsrate war von diesen Parametern unabhängig. Die endoluminale wird im Vergleich zur invasiven Thermometrie aufgrund der besseren Verträglichkeit bei gleicher Aussagekraft bevorzugt eingesetzt. Die erreichten Temperaturparameter sind unter anderem perfusionsabhängig und können durch die Geräteleistung gesteuert werden. Die posttherapeutische Unschärfe in der Aussagegenauigkeit der bildgebenden Diagnostik läßt eine Änderung der operativen Strategie nach präoperativer HRCT zur Zeit noch nicht zu. Resistenzphänomene, die prinzipiell nach einer Thermotherapie auftreten können, waren weder bezüglich einer Induktion von Hitzeschockproteinen noch einer die *mdr1*-Gen-Expression betreffenden Veränderung nachzuweisen.

Es bleibt zu hoffen, daß die Vorteile einer Hyperthermie bei Patienten mit einem Rektumkarzinom sich im Rahmen der derzeit laufenden Phase-III-Studie im Hinblick auf eine Verbesserung der tumorfreien und Gesamtüberlebenszeit weiter bestätigen.

Kapitel XIII

Anhang

Literatur

1. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P (1994) Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344: 707-711

2. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fujita S (1997) Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 40: S10-S15

3. Alvarez M, Paull K, Monks A, Hose C, Lee JS, Weinstein J, Grever M, Bates S, Fojo T (1995) Generation of a drug resistance profile by quantitation of mdr-1/P-glycoprotein in the cell lines of the National Cancer Institute Anticancer Drug Screen. *J Clin Invest* 95: 2205-2214

4. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, Pene F (1997) Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 84: 352-357

5. Ballagi Pordany A, Belak S (1996) The use of mimics as internal standards to avoid false negatives in diagnostic PCR. *Mol Cell Probes* 10: 159-164

6. Berdov BA, Menteshashvili GZ (1990) Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 6: 881-890

7. Bernini A, Deen KI, Madoff RD, Wong WD (1996) Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: Its impact on stage of disease and the role of endorectal ultrasound. *Ann Surg Oncol* 3: 131-135

8. Beynon J, Mortensen NJ, Channer JL, Rigby H (1992) Rectal endosonography accurately predicts depth of penetration in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 7: 4-7

9. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Rigby H, Virjee J (1989) Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 76: 276-279

10. Brustad T, Rofstad EK (1988) Effects of heat treatment in vitro and in vivo on human melanoma xenografts. *Recent Results Cancer Res* 109: 183-197
11. Caspers RJ, Hop WC (1983) Irradiation of true pelvis for bladder and prostatic carcinoma in supine, prone or Trendelenburg position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 589-593
12. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R (1993) Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 791-799
13. Chen E, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G (1994) Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 169-175
14. Chin KV, Pastan I, Gottesman MM (1993) Function and regulation of the human multidrug resistance gene. *Adv Cancer Res* 60: 157-180
15. Chin KV, Tanaka S, Darlington G, Pastan I, Gottesman MM (1990) Heat shock and arsenite increase expression of the multidrug resistance (MDR1) gene in human renal carcinoma cells. *J Biol Chem* 265: 221-226
16. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO) (1997) Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. zur Therapie des Rektumkarzinoms. *Forum DKG* 12: 292-297
17. Ciocca DR, Clark GM, Tandon AK, Fuqua SA, Welch WJ, McGuire WL (1993) Heat shock protein hsp70 in patients with axillary lymph node-negative breast cancer: prognostic implications. *J Natl Cancer Inst* 85: 570-574
18. Ciocca DR, Fuqua SA, Lock Lim S, Toft DO, Welch WJ, McGuire WL (1992) Response of human breast cancer cells to heat shock and chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 52: 3648-3654

19. Ciocca DR, Oesterreich S, Chamness GC, McGuire WL, Fuqua SA (1993) Biological and clinical implications of heat shock protein 27, 000 (Hsp27): a review. *J Natl Cancer Inst* 85: 1558-1570

20. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S (1990) Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 6: 479-486

21. Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE (1977) Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology* 123: 463-474

22. Di Filippo F, Carlini S, Garinei R, Perri P, Anza M, Ferranti F, Saracca E, Schiratti M, Cavaliere F, Cavaliere R (1995) Local hyperthermia and systemic chemotherapy for treatment of recurrent melanoma. *World J Surg* 19: 359-362

23. Dikomey E, Eickhoff J, Jung H (1988) Effect of pH on development and decay of thermotolerance in CHO cells using fractionated heating at 43 degrees C. *Int J Hyperthermia* 4: 555-565

24. Dikomey E, Jung H (1991) Thermal radiosensitization in CHO cells by prior heating at 41-46 degrees C. *Int J Radiat Biol* 59: 815-825

25. Dikomey E, Jung H (1993) Correlation between thermal radiosensitization and heat-induced loss of DNA polymerase beta activity in CHO cells. *Int J Radiat Biol* 63: 215-221

26. Dikomey E, Muller C, Jung H (1991) Effect of chronic thermotolerance on thermosensitization in Chinese hamster ovary cells studied at various temperatures. *Int J Hyperthermia* 7: 741-748

27. Duncan W, Smith AN, Freedman LF, et al. (1984) Clinico-pathological features of prognostic significance in operable rectal cancer in 17 centres in the U.K. *Br J Surg* 50: 435-442

28. Eble MJ, Wulf J, van Kampen M, Weischedel U, Wannenmacher M (1995) Lokal begrenzte Dosisescalation in der Radiotherapie des primär ausgedehnten und lokal rezidierten Rektumkarzinoms. *Strahlenther Onkol* 171: 77-86

29. Egawa S, Tsukiyama I, Akine Y, Kajiura Q, Okini T, Yamashita K (1985) Hyperthermic therapy of deep seated tumors: Comparison of the heating efficiencies of an annular array applicator and a capacitively coupled radiofrequency system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 521-528
30. Emami B, Myerson RJ, Scott C, Gibbs F, Lee C, Perez CA (1991) Phase I/II study, combination of radiotherapy and hyperthermia in patients with deep-seated malignant tumors: report of a pilot study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 73-79
31. Emami B, Pilepich M, Willett C, Munzenrider J, Miller HH (1982) Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1295-1299
32. Engin K, Leeper DB, Thistlethwaite AJ, Tupchong L, McFarlane JD (1994) Tumor extracellular PH as a prognostic factor in Thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 125-132
33. Enker WE, Heilweil ML, Hertz RE, Pilipshen SJ, Maus WS, Sternberg S, Janov AJ (1986) En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 203: 426-433
34. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T (1995) Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 181: 335-346
35. Feldmann HJ, Molls M, Adler S, Meyer-Schwickerath M, Sack H (1991) Hyperthermia in eccentrically located pelvic tumors: excessive heating of the perineal fat and normal tissue temperatures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1017-1022
36. Feldmann HJ, Molls M, Fuller J, Stuben G, Sack H (1994) Changes in oxygenation patterns of locally advanced recurrent tumors under thermoradiotherapy. *Adv Exp Med Biol* 345: 479-483

37. Feldmann HJ, Molls M, Heinemann H, Romanowski R, Stuschke M, Sack H (1993) Thermoradiotherapy in locally advanced deep seated tumours- thermal parameters and treatment results. *Radiother Oncol* 26: 38-44

38. Feldmann HJ, Molls M, Krumplemann S, Stuschke M, Sack H (1993) Deep regional hyperthermia: comparison between the annular phased array and the sigma-60 applicator in the same patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 111-116

39. Fisch P, Malkovsky M, Kovats S, Sturm E, Braakman E, Klein BS, Voss SD, Morrissey LW, DeMars R, Welch WJ, et al (1990) Recognition by human V gamma 9/V delta 2 T cells of a GroEL homolog on Daudi Burkitt's lymphoma cells. *Science* 250: 1269-1273

40. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H, Gordon P, Feldman M, Cruz A, Legault-Poisson S, Wexler M, Lawrence W, Robidoux A, NSABP (1988) Postoperative adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for rectal cancer: Results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 80: 21-29

41. Freedman MS, Buu NN, Ruijs TC, Williams K, Antel JP (1992) Differential expression of heat shock proteins by human glial cells. *J Neuroimmunol* 41: 231-238

42. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L (1989) Preoperative irradiation with or without chemotherapy (MFL) in the treatment of primarily nonresectable adenocarcinoma of the rectum. Results from two consecutive studies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1535-1541

43. Gastrointestinal Tumor Study Group (1985) Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312: 1465-1472

44. Gautherie EW (1990) Methods of external hyperthermic heating. *Clinical Thermology Series*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York,

45. Glaser F, Friedl P, von Dittfurth B, Schlag P, Herfarth C (1990) Influence of endorectal ultrasound on surgical treatment of rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 16: 304-311

46. Glaser F, Kleikamp G, Schlag P, Moller P, Herfarth C (1989) Endosonography in preoperative assessment of rectal tumors. *Chirurg* 60: 856-861

47. Goldberg PA, Nicholls RJ (1995) Prediction of local recurrence and survival of carcinoma of the rectum by surgical and histopathological assessment of local clearance. *Br J Surg* 82: 1054-1056

48. Gonzalez Gonzalez D, van Dijk JDP, Blank LE, Rümke P (1986) Combined treatment with radiation and hyperthermia in metastatic malignant melanoma. *Radiother Oncol* 6: 105-113

49. Gunderson LL, O'Connell MJ, Dozois RR (1992) The role of intra-operative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 16: 495-501

50. Hall EJ (1994) Radiobiology for the radiologist. J.B.Lippincott Company, Philadelphia,

51. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69: 613-616

52. Heald RJ, Karanjia ND (1992) Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 16: 848-857

53. Heald RJ, Ryall RD (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1: 1479-1482

54. Herman TS, Jochelson MS, Teicher BA, et al (1989) A phase I-II trial of cisplatin, hyperthermia and radiation in patients with locally advanced malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1273-1279

55. Hermanek P, jr., Wiebelt H, Staimmer D, Hermanek P, SGKRK (1994) Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colonicarcinoms. Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK). *Chirurg* 65: 287-297

56. Heufelder AE, Wenzel BE, Bahn RS (1992) Cell surface localization of a 72 kilodalton heat shock protein in retroocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 732-736

57. Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Nishimura Y, Takahashi M, Abe M (1987) Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. II. Effects of thermoradiotherapy. *Chirurg* 60: 128-135

58. Hochmuth K, Hohenberger P, von Wickenburg M, Schlag PM (1995) Parameter der Beurteilung anhaltender Remission vs. Tumorrezidiv von Weichteilsarkomen nach hyperthermer Extremitätenperfusion mit Hilfe der ³¹P-MR-Spektroskopie. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 241-245

59. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, May GR, Berquist TH, Sheedy PF, Beart RW, Jr., Spencer RJ (1986) Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 29: 446-450

60. Hohenberger P, Schlag P, Herfarth C (1992) Reoperation in colorectal carcinoma with curative intention. *Schweiz Med Wochenschr* 122: 1079-1086

61. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B (1996) Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trial. *Chirurg* 78: 968-976

62. Horsman MR, Overgaard J (1997) Can mild hyperthermia improve tumour oxygenation? *Int J Hyperthermia* 13: 141-147

63. Hünnerbein M, Below C, Schlag PM (1996) Three-dimensional endorectal ultrasound for staging of obstructing rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39: 636-642

64. Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch K, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W (1990) Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 8: 1818-1829

65. Izar F, Fourtanier G, Pradere B, Chiotasso P, Bloom E, Fontes Dislaire I, Bugat R, Daly N (1992) Pre-operative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *World J Surg* 16: 106-111
66. Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC, Luqmani YA (1992) Clinical and biological significance of HSP89 alpha in human breast cancer. *Int J Cancer* 50: 409-415
67. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481
68. Kato S, Hirano A, Kato M, Herz F, Ohama E (1993) Comparative study on the expression of stress-response protein (srp) 72, srp 27, alpha B-crystallin and ubiquitin in brain tumours. An immunohistochemical investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 19: 436-442
69. Kaur I, Voss SD, Gupta RS, Schell K, Fisch P, Sondel PM (1993) Human peripheral gamma delta T cells recognize hsp60 molecules on Daudi Burkitt's lymphoma cells. *J Immunol* 150: 2046-2055
70. Keilholz L, Dworak O, Dunst J, Kockerling F, Schwarz B, Sauer R (1995) Preoperative radiochemotherapy in primary non-resectable rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 171: 70-76
71. Kim SH, Lee SH, Kwak NH, Kang CD, Chung BS (1996) Effect of the activated Raf protein kinase on the human multidrug resistance 1 (MDR1) gene promoter. *Cancer Lett* 98: 199-205
72. Kioka N, Yamano Y, Komano T, Ueda K (1992) Heat-shock responsive elements in the induction of the multidrug resistance gene (MDR1). *FEBS Lett* 301: 37-40
73. Kipfmüller K, Guhl L, Kiehling C, Arlart IP, Merkle P (1993) Preoperative assessment of depth of infiltration of rectal tumors by staging, endosonography and magnetic resonance tomography. A prospective study. *Chirurg* 64: 43-47
74. Knight CD, Griffen FD (1980) An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 88: 710-714

75. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al (1991) Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324: 709-715

76. Landry J, Chretien P, Lambert H, Hickey E, Weber LA (1989) Heat shock resistance conferred by expression of the human HSP27 gene in rodent cells. *J Cell Biol* 109: 7-15

77. Lee HK, Antell AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, Emami B, Molmenti EP, Buckner A, Lockett MA (1998) Superficial hyperthermia and irradiation for recurrent breast carcinoma of the chest wall: prognostic factors in 196 tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 365-375

78. Leopold KA, Dewhirst M, Samulski T, Harrelson J, Tucker JA, George SL, Dodge RK, Grant W, Clegg S, Prosnitz LR, Oleson JR (1992) Relationship among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 989-998

79. Leopold KA, Dewhirst MW, Samulski TV, et al (1993) Cumulative minutes with T_{90} greater than $Temp_{Index}$ is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 841-847

80. Li GC, Laszlo A (1985) Amino acid analogs while inducing heat shock proteins sensitize CHO cells to thermal damage. *J Cellular Physiology* 122: 91-97

81. Li GC, Mivechi NF, Weitzel G (1995) Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 11: 459-488

82. Lindmark G, Gerdin B, Sundberg C, Pahlman L, Bergstrom R, Glimelius B (1996) Prognostic significance of the microvascular count in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14: 461-466

83. Link KH, Staib L, Bernhart H, Kreuser ED, Suhr P, Röttinger E, Beger HG (1997) Acceptance and toxicity of postoperative adjuvant therapy in colon and rectal cancers. *Onkologie* 20: 235-238

84. Maier AG, Barton PP, Neuhold NR, Herbst F, Teleky BK, Lechner GL (1997) Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: histopathologic correlation. *Radiology* 203: 785-789
85. Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE, Kavanagh B, Ota DM, Romsdahl MM (1994) Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 597-603
86. Mantel N (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50: 163-170
87. Marks G, Mohiuddin M, Eitan A, Masoni L, Rakinic J (1991) High-dose preoperative radiation and radical sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Arch Surg* 126: 1534-1540
88. Mason AY (1975) Malignant tumors of the rectum: Local excision. *Clin Gastroenterol* 4: 582-593
89. Masunaga S, Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Takahashi M, Abe M (1990) Non-randomized trials of thermoradiotherapy versus radiotherapy for preoperative treatment of invasive urinary bladder cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 2: 313-320
90. Masunaga S, Hiraoka M, Takahashi M, Jo S, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Abe M (1990) Clinical results of thermoradiotherapy for locally advanced and/or recurrent breast cancer--comparison of results with radiotherapy alone. *Int J Hyperthermia* 6: 487-497
91. Mattern J, Kallinowski F, Herfarth C, Volm M (1996) Association of resistance-related protein expression with poor vascularization and low levels of oxygen in human rectal cancer. *Int J Cancer* 67: 20-23
92. Meterissian S, Skibber J, Rich T, Rouben L, Ajani J, Cleary K, Ota DM (1994) Patterns of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1: 111-116

93. Michelassi F, Block GE, Vannucci L, Montag A, Chappell R (1988) A 5- to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 208: 379-388
94. Mills MD, Meyn RE (1981) Effects of hyperthermia on repair of radiation-induced DNA strand breaks. *Radiat Res* 87: 314-328
95. Mills MD, Meyn RE (1983) Hyperthermic potentiation of unrejoined DNA strand breaks following irradiation. *Radiat Res* 95: 327-338
96. Minsky BD, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, Guillem J, Saltz L, Frankel J, Conti J (1994) Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Chirurg* 73: 273-280
97. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J (1992) Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 10: 1218-1224
98. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Saltz L, Frankel J (1993) The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Chirurg* 71: 3486-3492
99. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Schwartz GK, Saltz L, Dougherty J, Frankel J, Wiseberg J (1993) Pre-operative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 821-827
100. Minsky BD, Kemeny N, Cohen AM, et al (1991) Preoperative high-dose leucovorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Chirurg* 67: 2859-2866
101. Miyazaki M, Kohno K, Uchiumi T, Tanimura H, Matsuo K, Nasu M, Kuwano M (1992) Activation of human multidrug resistance-1 gene promoter in response to heat shock stress. *Biochem Biophys Res Commun* 187: 677-684

102. Mohiuddin M, Marks G (1993) Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 36: 117-126
103. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J (1994) High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 845-849
104. Mooibroek J, Dikomey E, Zywiets F, Jung H (1988) Thermotolerance kinetics and growth rate changes in RIH tumor heated at 43°C. *Int J Hyperthermia* 4: 677-686
105. Mori M, Sugimachi K, Matsuda H, Ohno S, Inoue T, Nagamatsu M, Kuwano H (1989) Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 32: 316-322
106. Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C (1990) The stress response, function of the proteins, and perspectives. In: Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C (eds) *Stress proteins in biology and medicine*. Cold Spring Harbor press, Cold Spring Harbor, pp 1-36
107. Multhoff G, Botzler C, Wiesnet M, Eissner G, Issels R (1995) CD3- large granular lymphocytes recognize a heat-inducible immunogenic determinant associated with the 72-kD heat shock protein on human sarcoma cells. *Blood* 86: 1374-1382
108. Multhoff G, Botzler C, Wiesnet M, Muller E, Meier T, Wilmanns W, Issels RD (1995) A stress-inducible 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. *Int J Cancer* 61: 272-279
109. Murphy LD, Herzog CE, Rudick JB, Fojo AT, Bates SE (1990) Use of the polymerase chain reaction in the quantitation of *mdr-1* gene expression. *Biochemistry* 29: 10351-10356
110. NIH (1990) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444-1450

111. Ning S, Macleod K, Abra RM, Huang AH, Hahn GM (1994) Hyperthermia induces doxorubicin release from long-circulating liposomes and enhances their anti-tumor efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 827-834
112. Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga S, Takahashi M, Abe M (1992) Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 759-768
113. Oleson JR, Dewhirst MW, Harrelson JM, Leopold KA, Samulski TV, Tso CY (1989) Tumor temperature distributions predict hyperthermia effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 559-570
114. Overgaard J (1980) Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1507-1517
115. Overgaard J (1987) Some problems related to the clinical use of thermal isoeffect doses. *Int J Hyperthermia* 3: 329-336
116. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM (1995) Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet* 345: 540-543
117. Paggi A, Di Prima MA, Paparo BS, Pellegrino C, Faralli AR, Sinopoli MT, Leri O (1995) Anti 70 kDa heat shock protein antibodies in sera of patients affected by autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *Endocr Res* 21: 555-567
118. Pahlman L, Glimelius B (1990) Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 211: 187-195
119. Pegios W, Vogl J, Mack MG, Hunerbein M, Hintze H, Balzer JO, Lobeck H, Wust P, Schlag P, Felix R (1996) MRI diagnosis and staging of rectal carcinoma. *Abdom Imaging* 21: 211-218

120. Pegios W, Vogl TJ, Hunerbein M, Mack MG, Hintze R, Adler A, Sollner O, Lobeck H, Wust P, Schlag P, Felix R (1996) High-resolution magnetic resonance tomography by means of an endorectal coil--the results in rectal tumors. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 164: 132-140
121. Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P (1989) Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 551-558
122. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP (1984) Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer:II.The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 71: 17-20
123. Pilepich MV, Myerson RJ, Emami BN, Perez CA, Leybovich L, von Gerichten D (1987) Regional hyperthermia: a feasibility analysis. *Int J Hyperthermia* 3: 347-351
124. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE (1984) Patterns of pelvic recurrence following definitive resection of rectal cancer. *Chirurg* 53: 1354-1362
125. Pirity M, Hever Szabo A, Venetianer A (1996) Overexpression of P-glycoprotein in heat-and/or drug-resistant hepatoma variants. *Cytotechnology* 19: 207-214
126. Raaphorst GP, Doja S, Davis L, Stewart D, Ng CE (1996) A comparison of hyperthermia cisplatin sensitization in human ovarian carcinoma and glioma cell lines sensitive and resistant to cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 37: 574-580
127. Raaphorst GP, Feeley MM, Chu GL, Dewey WC (1993) A comparison of the enhancement of radiation sensitivity and DNA polymerase inactivation by hyperthermia in human glioma cells. *Radiat Res* 134: 331-336
128. Raaphorst GP, Feeley MM, Chu GL, Dewey WC (1993) A comparison of the effect of hyperthermia on DNA polymerase in hamster and human glioma cells. *Int J Hyperthermia* 9: 303-312

129. Rafaelsen SR, Kronborg O, Fenger C (1994) Digital rectal examination and transrectal ultrasonography in staging of rectal cancer. *Acta Radiol* 35: 300-304

130. Rhee JG, Schuman VC, Song CW, Levitt SH (1987) Difference in the thermotolerance of mouse mammary carcinoma cells in vivo and in vitro. *Cancer Res* 47: 2571-2575

131. Rich TA, Gunderson LL (1995) Radical nonoperative management of early rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 677-678

132. Riedl S, SGKRK (1996) Operative Therapie und Prognose des nicht kurativ resezierbaren Rectumkarzinoms. Ergebnisse einer Multizenterstudie der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK). *Chirurg* 67: 155-160

133. Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, Van Dijk JD, Postma AJ, Gonzalez Gonzalez D, Bakker AJ, van der Velden J, Helmerhorst TJ, Veenhof CH (1997) Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 79: 935-943

134. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G (1989) Staging of rectal carcinoma: Prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 170: 319-322

135. RTOG, EORTC (1995) LENT SOMA Tables. *Radiother Oncol* 35: 17-60

136. Sapozink MD, Jozsef G, Astrahan MA, Gibbs FA, Petrovich Z, Stewart JR (1990) Adjuvant pelvic hyperthermia in advanced cervical carcinoma. I. Feasibility, thermometry and device comparison. *Int J Hyperthermia* 6: 985-996

137. Schlag P (1989) Kolorektale Karzinome-Gegenwärtiger Stand der operative Primär-und Rezidivtherapie. *Therapiewoche* 39: 2040-2046

138. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C (1989) Scar or recurrent rectal cancer. Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 124: 197-200

139. Schlag P, Strauss LG, Semmler W (1989) Clinical use of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography in oncology. *Z Gastroenterol Verh* 24: 162-163
140. Schroder RJ, Pegios W, Hunerbein M, Vogl TJ, Hidajat N, Gellermann J, Wust P, Rau B, Schlag P, Felix R (1997) Magnetic resonance tomography and endosonography in the preoperative staging of advanced rectal carcinomas after hyperthermoradiochemotherapy. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 166: 199-205
141. Shumate CR, Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Ota DM (1993) Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal carcinoma. A report of surgical morbidity. *Chirurg* 71: 3690-3696
142. Strauss LG (1993) Application of positron emission tomography in colorectal carcinoma. *Onkologie* 16: 232-244
143. Sugaar S, LeVeen HH (1979) A histopathologic study on the effects of radiofrequency thermotherapy on malignant tumors. *Chirurg* 43: 767-783
144. Swedish Rectal Cancer Trial (1997) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336: 980-987
145. Takahashi T, Horie H, Kojima O, Itoh M (1993) Preoperative combined treatment with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppositories for patients with rectal cancer. *Jpn J Surg* 23: 1043-1048
146. Tamura Y, Tsuboi N, Sato N, Kikuchi K (1993) 70 kDa heat shock cognate protein is a transformation-associated antigen and a possible target for the host's anti-tumor immunity. *J Immunol* 151: 5516-5524
147. Tannock IF (1972) Oxygen diffusion and the distribution of cellular radiosensitivity in tumours. *Br J Radiol* 45: 515-524
148. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA (1997) Adjuvant postoperative fluorouracil-

modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 15: 2030-2039

149. Tetu B, Lacasse B, Bouchard HL, Lagace R, Huot J, Landry J (1992) Prognostic influence of HSP-27 expression in malignant fibrous histiocytoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Cancer Res* 52: 2325-2328

150. Thor A, Benz C, Moore D, Goldman E, Edgerton S, Landry J, Schwartz L, Mayall B, Hickey E, Weber LA (1991) Stress response protein (srp-27) determination in primary human breast carcinomas: clinical, histologic, and prognostic correlations. *J Natl Cancer Inst* 83: 170-178

151. Tur GE, Sato Y, Fukuoka T, Andoh H, Kotanagi H, Koyama K (1994) Effect of the combination of hyperthermia and irradiation on human colon cancer cells. *J Surg Oncol* 56: 128-131

152. Turner PF, Schaefermeyer T (1989) BSD-2000 approach for deep local and regional hyperthermia: clinical utility. *Strahlenther Onkol* 165: 700-704

153. Turner PF, Tumeh A, Schaefermeyer T (1989) BSD-2000 approach for deep local and regional hyperthermia: physics and technology. *Strahlenther Onkol* 165: 738-741

154. Uchiumi T, Kohno K, Tanimura H, Hidaka K, Asakuno K, Abe H, Uchida Y, Kuwano M (1993) Involvement of protein kinase in environmental stress-induced activation of human multidrug resistance 1 (MDR1) gene promoter. *FEBS Lett* 326: 11-16

155. UICC 1993 (1993) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

156. UICC 1993 (1993) TNM supplement 1993. A commentary on uniform use. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

157. Ungar DR, Hailat N, Strahler JR, Kuick RD, Brodeur GM, Seeger RC, Reynolds CP, Hanash SM (1994) Hsp27 expression in neuroblastoma: correlation with disease stage. *J Natl Cancer Inst* 86: 780-784

158. Valdagni R, Amichetti M (1993) Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 163-169
159. Van der Zee J, Gonzalez D (1995) Hyperthermia in inoperable pelvic tumours. *Strahlenther Onkol (Sonderheft I)*, 171: 11
160. Van der Zee J, Peer Valstar JN, Rietveld PJ, de Graaf Strukowska L, van Rhoon GC (1998) Practical limitations of interstitial thermometry during deep hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 1205-1212
161. Vaupel P (1990) Oxygenation of human tumors. *Strahlenther Onkol* 166: 377-386
162. Venetianer A, Purity M, Hever Szabo A (1994) The function of heat-shock proteins in stress tolerance. *Cell Biol Int* 18: 605-615
163. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, Van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, Van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M (1996) Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 731-744
164. Vogl TJ, Pegios W, Mack MG, Hunerbein M, Hintze R, Adler A, Lobbeck H, Hammerstingl R, Wust P, Schlag P, Felix R (1997) Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 168: 1427-1434
165. Vollrath V, Wielandt AM, Acuna C, Duarte I, Andrade L, Chianale J (1994) Effect of colchicine and heat shock on multidrug resistance gene and P-glycoprotein expression in rat liver. *J Hepatol* 21: 754-763
166. Wand Wurttenberger A, Schoel B, Ivanyi J, Kaufmann SH (1991) Surface expression by mononuclear phagocytes of an epitope shared with mycobacterial heat shock protein 60. *Eur J Immunol* 21: 1089-1092

167. Weinstein GD, Rich TA, Shumate CR, Skibber JM, Cleary KR, Ajani JA, Ota DM (1995) Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 197-204
168. WHO (1979) Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication, No.48, Geneva
169. Wiedemann GJ, Siemens HJ, Mentzel M, Biersack A, Wossmann W, Knocks D, Weiss C, Wagner T (1993) Effects of temperature on the therapeutic efficacy and pharmacokinetics of ifosfamide. *Cancer Res* 53: 4268-4272
170. Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood W (1991) Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. *Chirurg* 67: 1504-1508
171. Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC (1991) Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J Clin Oncol* 9: 843-849
172. Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A (1996) Endorectal ultrasound of T3 and T4 rectal cancers after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 39: 45-49
173. Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R (1998) Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 1129-1137
174. Wust P, Nadobny J, Fahling H, Riess H, Koch K, John W, Felix R (1991) Determinant factors and disturbances in controlling power distribution patterns by the hyperthermia-ring system BSD-2000. 2. Measuring techniques and analysis. *Strahlenther Onkol* 167: 172-180
175. Wust P, Nadobny J, Felix R, Deuflhard P, Louis A, John W (1991) Strategies for optimized application of annular-phased-array systems in clinical hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 7: 157-173

176. Wust P, Seebass M, Nadobny J, Deuffhard P, Mönich G, Felix R (1996) Simulation studies promote technological development of radiofrequency phased array hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 12: 477-494
177. Wust P, Seebass M, Nadobny J, Felix R (1995) Electromagnetic deep heating technology. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds) *Medical radiology. Principles and practice of thermoradiotherapy and thermochemotherapy*. Springer-Verlag, pp 219-251
178. Wust P, Stahl H, Dieckmann K, Scheller S, Loeffel J, Riess H, Jahnke V, Bier J, Felix R (1996) Local hyperthermia of N2/N3 cervical lymphnode metastases: correlation of technical and thermal parameters with response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 635-646
179. Yang JM, Chin KV, Hait WN (1995) Involvement of phospholipase C in heat-shock-induced phosphorylation of P-glycoprotein in multidrug resistant human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 210: 21-30
180. You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, Zhao JH, Zhao TZ, Ding L (1993) Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia* 9: 19-24
181. Zhang JT, Ling V (1995) Involvement of cytoplasmic factors regulating the membrane orientation of P-glycoprotein sequences. *Biochemistry* 34: 9159-9165

Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. P. M. Schlag. Er gab mir die Gelegenheit, diese Arbeit zu erstellen und unterstützte mich durch seine Geduld und Förderung zu jeder Zeit. Durch seine kontinuierliche, kritische und konstruktive Diskussion stand er mir bei meiner Arbeit zur Seite.

Mein Dank gilt insbesondere auch den Patienten, ohne deren Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen und die verschiedenen zusätzlichen Untersuchungen zu tolerieren, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ebenfalls zu danken habe ich der Deutschen Krebshilfe e.V. und des Sonderforschung Bereiches 1470 ohne deren finanzielle Unterstützung das gesamte Vorhaben nicht realisierbar gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich ferner bei Herrn Prof. Dr. med. P. Hohenberger für die geduldige chirurgisch fachliche und freundschaftliche Begleitung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. med. P. Wust verdanke ich nicht nur die Durchführung der Hyperthermie bei den Patienten im Rahmen der Studie, er hat mich auch ständig motiviert und durch seine konstruktive Kritik vorwärts gebracht.

Allen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung der gemeinsamen Patienten; Herrn Prof. Dr. med. H. Riess und seinen Mitarbeitern für die internistisch onkologische Behandlung und Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. R. Felix und seinen Mitarbeitern für die Bestrahlungstherapie. Bei Herrn Dr. med. M. Hünnerbein und Herrn Prof. Dr. med. Th. Vogl möchte ich mich für die Durchführung der bildgebenden Diagnostik und bei Herrn Dr. med. W. Haensch für die histologische Begutachtung der Präparate bedanken.

Zu danken habe ich Frau Dr. U. Stein und Herrn Dr. W. Walther für die Bestimmung der mdrl Genexpression sowie Herrn Dr. R. Benndorf und Prof. Dr. M. Gaestel für die Bestimmung der HSP's. Die Entwicklung und Darstellung der Ergebnisse basiert auf den konstruktiven Diskussionen, die regelmäßig mit ihnen geführt wurden.

Den Mitarbeitern der eigenen Arbeitsgruppe Frau Dr. C. Barth und Frau H. Scholz sowie der Arbeitsgruppe Hyperthermie mit Frau Dr. J. Gellermann und Herrn W. Tilly danke ich für ihre Hilfe bei der Patientenbetreuung und die fruchtbare wissenschaftliche Arbeit.

Letzendlich möchte ich mich auch bei meinen Lehrern Herrn Prof. Dr. med. H. Contzen, Prof. Dr. med. H. Bockhorn, Prof. Dr. med. I. Vogt-Moykopf und Prof. Dr. Dr. h. c. Ch. Herfarth dafür bedanken, daß Sie mir diesen Weg ermöglicht haben.

All den Anderen, die ebenfalls unterstützend mitgeholfen haben, aber namentlich nicht aufgelistet werden können, sei ebenfalls an dieser Stelle gedankt.

Erläuterung über den eigenständigen wissenschaftlichen Beitrag zu den angegebenen Publikationen

Frau Dr. Beate Rau war maßgeblich an der Konzeption einer klinischen Studie beteiligt, die die Evaluation und Weiterentwicklung der regionalen Hyperthermie in einem präoperativen Therapiekonzept zum Ziel hatte. Sie leistete entscheidende Beiträge bei der Formulierung und Ausarbeitung des Studienprotokolls und eines Forschungsprogrammes, welches u.a. ein Teilprojekt in einem Sonderforschungsbereich darstellte. Sie führte die wesentlichen Arbeiten bei der Rekrutierung und Betreuung der Patienten, bei der Auswahl und Erhebung der Daten und bei der Datenanalyse durch. Sie gab die Fragestellungen vor und koordinierte die Akquirierung der Daten in unterschiedlichen Fachgebieten (Chirurgie, medizinische Onkologie, Radioonkologie, Hyperthermie). Dabei verfolgte sie vor allem chirurgische Fragestellungen (therapieinduzierte Nebenwirkungen, Ansprechen, Resektabilität, postoperative Morbidität) und deren Abhängigkeit von prädiktiven Parametern. Diese Resultate wurden von ihr federführend bearbeitet und in Erstautorschaft in Fachzeitschriften (vgl. Kapitel III, IV, VII und VIII der Habilitationsschrift) publiziert.

In gemeinsamen Diskussionen gab Frau Dr. Beate Rau Impulse für weitere Analysen, die in den jeweiligen Arbeitsgruppen (Hyperthermie, Strahlentherapie, Radiologische Diagnostik, Medizinische Onkologie) in abgestimmter Autorenenreihenfolge, (vgl. Kapitel II, V, VI und IX der Habilitationsschrift) publiziert wurden. Frau Dr. Beate Rau war jeweils an der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse maßgeblich beteiligt.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Schlag', with a stylized, flowing script.

Prof. Dr. P.M. Schlag

